



GOVERNO DO ESTADO DE MINAS GERAIS

Secretaria de Estado de Saúde

Coordenação de Farmácia e Terapêutica

Nota Técnica nº 6/SES/SUBPAS-SAF-CFT/2023

PROCESSO Nº 1320.01.0141121/2023-79

NOTA TÉCNICA SOBRE TRATAMENTO MEDICAMENTOSO PÓS-INFECÇÃO POR CHIKUNGUNYA

Objetivo

Identificar as opções de medicamentos para manejo clínico e tratamento da dor dos pacientes pós-infecção por chikungunya.

Introdução

O vírus Chikungunya (CHIKV) é transmitido ao homem pela picada de fêmeas dos mosquitos *Aedes aegypti* e *Aedes albopictus*. É um alphavírus pertencente à família *Togaviridae*, sua doença possui amplo acometimento sintomático e o nome Chikungunya é derivado da língua Makonde, seu significado veio dos sintomas de artralgia causados pela doença sintomática e significa “aquele que se dobra”.

O primeiro surto com isolamento viral foi descrito na Tanzânia e em Moçambique por volta de 1953, desde então tem se estabelecido como importante problema de saúde pública, graças à ampla dispersão do seu vetor. Antes restrito ao continente africano, o CHIKV foi introduzido, em meados de 1958, na Ásia com ampla dispersão entre os países desse continente: Tailândia, Camboja, Vietnã, Indonésia, Malásia e principalmente Índia. Desde então são relatados vários surtos em países da África e Ásia.

Em muitos países da América do Sul, com destaque para o Brasil, condições favoráveis levaram a introdução do vírus em 2014, certamente relacionado à variabilidade climática, ideal para a proliferação do *Aedes aegypti* e do *Aedes albopictus*, encontrados na maioria dos municípios brasileiros. Após introdução, foram confirmados os primeiros casos autóctones em Oiapoque no estado do Amapá e em Feira de Santana no estado da Bahia. A alta densidade do vetor, a presença de indivíduos susceptíveis e a intensa circulação de pessoas em áreas endêmicas contribuem para a possibilidade de epidemias em todas as regiões do Brasil. Em Minas Gerais, segundo boletim epidemiológico de 09 de outubro de 2023, foram notificados até o momento 69.331 casos de chikungunya em 2023, sendo considerado um ano epidêmico para a doença.

O espectro clínico da chikungunya é amplo. Sabe-se que o período de incubação é de dois a seis dias, com os sintomas aparecendo quatro a sete dias após a infecção. A chikungunya tende a apresentar-se em duas fases: aguda e crônica. Na fase aguda, os indivíduos apresentam-se com febre alta, calafrio, cefaleia, náusea, vômito, fadiga, dor nas costas, mialgia e artralgia simétrica. Essa última pode ser intensa, afetando as extremidades, principalmente os tornozelos, punhos e falanges. O padrão da artralgia é errático, embora haja uma tendência para que seja mais intensa pela manhã e piore com atividade física mais agressiva. Quando a dor articular persiste além do período de recuperação, tem-se a fase crônica da doença. Nesta fase, a poliartralgia prolonga-se por semanas a anos e compromete a qualidade de vida do paciente. Acredita-se que a infecção pelo vírus da chikungunya possa contribuir para o desenvolvimento de uma doença inflamatória reumática ou até mesmo colaborar para o diagnóstico precoce de artrite reumatoide e artrite psoriática em pacientes suscetíveis. O tempo de recuperação completa ainda é incerto e alguns indivíduos infectados ainda permanecem sintomáticos seis a oito anos após a infecção inicial. Embora raras complicações graves da chikungunya tenham sido descritas, elas incluem miocardite, meningoencefalite e hemorragia. Alguns pacientes desenvolvem uveíte e retinite. Morte por chikungunya é pouco frequente, mas

pode acometer em indivíduos idosos com comorbidades e crianças.

Tratamento:

Apesar do crescente diagnóstico de chikungunya, não há recomendação baseada em “*guidelines*” para o seu tratamento. Não se dispõe de terapia antiviral específica, nem vacina preventiva. O objetivo do tratamento, portanto, é controlar a febre, reduzir o impacto do processo imunológico, tratar a dor, eliminar o edema, minimizar os efeitos das erupções e evitar o aparecimento de lesões articulares crônicas.

Na fase aguda o objetivo principal é o alívio da dor musculoesquelética, que na maioria dos casos é intensa e incapacitante. Devido à dificuldade de diagnóstico diferencial entre febre chikungunya e dengue na fase aguda, os AINEs devem ser evitados nas duas primeiras semanas da doença, pelo risco de sangramento. Além disso, o uso de salicilatos em quadros virais agudos pode levar à Síndrome de Reye, por isso também devem ser evitados nessa fase. Devem ser usados analgésicos comuns e/ou opioides fracos (em casos de dor intensa ou refratária). Os corticosteroides (CE) não são recomendados nessa fase para as manifestações musculoesqueléticas.

Nos casos em que a dor apresente características neuropáticas (dor em queimação e/ou latejante, fisgada ou sensação de choque, agulhadas, frio ou formigamento), pode-se fazer uso de antidepressivos tricíclicos (amitriptilina, nortriptilina) ou anticonvulsivantes (gabapentina, pregabalina, carbamazepina) nas doses recomendadas.

Apesar de ter sido demonstrada a inibição da infecção celular *in vitro* pela cloroquina, na fase aguda, os antimaláricos não foram capazes de produzir melhoria da dor ou reduzir a carga viral, não são, portanto, recomendados nessa fase da doença.

Os casos nos quais a febre persiste por mais de cinco dias, nos quais existe dúvida diagnóstica ou quando ocorre evolução para forma subaguda/crônica devem ser encaminhados para o nível secundário. Na fase subaguda da febre chikungunya podem ser usados AINEs e/ou medicamentos adjuvantes para tratamento da dor (anticonvulsivantes ou antidepressivos) nos casos refratários a analgésicos/opioides. Nos pacientes com dor musculoesquelética moderada a intensa ou naqueles com contraindicações ao uso desses medicamentos, é recomendado o uso de prednisona ou prednisolona, na dose de até 20 mg/dia, deve a redução ser feita de modo lento e gradual, de acordo com a resposta do paciente.

Na fase crônica da febre chikungunya é recomendado o uso de analgésicos para alívio sintomático. Os opioides fracos (codeína e tramadol) podem ser usados nos sintomas álgicos refratários ou intensos.

Nos pacientes que persistem com dor musculoesquelética localizada ou difusa, sem sinais inflamatórios, além de três meses de doença, a recomendação é usar analgésicos simples ou opioides fracos, a depender da intensidade da dor, nas mesmas doses recomendadas para a fase aguda ou subaguda.

Na fase crônica da febre chikungunya pode ser usado antimalárico, preferencialmente hidroxicloroquina, no tratamento dos sintomas articulares, de forma isolada ou em associação com metroxato (MTX) ou sulfassalazina (SSZ). Terapia biológica pode ser prescrita após avaliação do reumatologista, em pacientes com quadro articular inflamatório crônico.

Segue abaixo tabela com os medicamentos atualmente usados para tratamento da febre chikungunya, além dos cuidados e monitoramento necessário:

| Medicamento | Dose | Cuidados e monitoramento |
|--------------------|-------------|---------------------------------|
|--------------------|-------------|---------------------------------|

| | | |
|----------------------|--|--|
| Paracetamol | 60mg/kg/dia, não ultrapassar 4 g/dia, VO, quatro vezes ao dia. | Atenção deve ser dada ao risco aumentado de hepatite pela associação de viremia, interações medicamentosas e comorbidades (doença hepática, renal ou alcoolismo) com doses elevadas de paracetamol. |
| Dipirona | 1 g, VO, quatro vezes ao dia | Avaliar função renal e hepática, principalmente em idosos. |
| Tramadol | 50mg a 100mg, VO, duas a quatro vezes ao dia | Em pacientes acima de 65 anos iniciar com a menor dose; acima de 75 anos não exceder 300mg/dia. Risco de depressão respiratória em idosos. |
| Paracetamol +Codeína | 500 mg + 30mg, VO, duas a quatro vezes ao dia | Avaliar hepatotoxicidade. |
| AINEs | A depender do composto escolhido | Usar a menor dose pelo menor tempo possível Nunca usar dois AINEs combinados Avaliar fatores de risco: Idade > 65 anos, história prévia de úlcera, HAS, doença renal, uso de CE, anticoagulantes, asma e tabagismo. |
| Amitriptilina | 25 a 50mg/dia, VO | Monitorar pressão arterial, edema periférico e função renal. Usar com cautela em pacientes com doença cardiovascular, diabetes mellitus, mania, insuficiência renal ou hepática, disfunção tireoideana ou epilepsia. Deve ser retirada gradualmente. |
| Gabapentina | 300mg, 2 a 3 vezes ao dia, VO | Em crianças abaixo de 3 a 12 anos existe o risco de eventos adversos neuropsiquiátricos (labilidade emocional, hostilidade, desordens do pensamento e hipercinesia). Deve ser retirada gradualmente. |
| Pregabalina | 50 a 150mg, 2 a 4 vezes ao dia, VO | Usar com cautela em pacientes com insuficiência cardíaca e renal. Monitorar plaquetopenia e sintomas de dependência. Deve ser retirada gradualmente. |

| | | |
|--|--|---|
| Prednisona/ Prednisolona | 5 a 20mg/dia, preferencialmente dose única pela manhã. Doses mais elevadas podem ser usadas em casos graves. | Avaliar presença de fatores de risco para osteoporose, glaucoma (história familiar), diabetes mellitus Monitorar pressão arterial, glicemia de jejum |
| Antimaláricos | 5,0mg/kg de HCQ e 3mg/kg de cloroquina, VO, uma vez ao dia. | Com fatores de risco para toxicidade retiniana: avaliação oftalmológica prévia; reavaliação anual Sem fatores de risco: não há necessidade de avaliação prévia; reavaliação anual após 5 anos de tratamento. |
| Metotrexato | 10 a 25mg/semana, VO ou SC | Hemograma, transaminases e função renal antes do início do tratamento e a cada três meses. Potencialmente teratogênico. O uso de ácido fólico (5mg, VO, uma vez por semana, no dia seguinte do MTX), reduz o risco de eventos adversos. Risco de toxicidade pulmonar. |
| Sulfassalazina | 1 a 2 g/dia, VO | Hemograma, transaminases e função renal antes do início do tratamento e a cada três meses. Pode causar coloração alaranjada da urina ou da pele. |
| Anti-TNFs (Infliximabe, etanercepte, adalimumabe, golimumabe, certolizumabe) | A depender do composto escolhido. | Triagem – as mesmas recomendações dos protocolos vigentes para AR e EpA. Atenção a sintomas respiratórios – risco de reativação de tuberculose latente. |

AINE (antiinflamatório não esteroide); AR (artrite reumatoide); EpA (espondiloartrites); HAS (hipertensão arterial sistêmica); IV, (intravenoso); SC (subcutâneo); VO (via oral).

No que tange ao tratamento farmacológico, reiteramos ainda as informações contidas na Nota Técnica nº 2/SES/SUBPAS-SAF-CFT/2021 (27028535), em especial, o Quadro 2 com todos os medicamentos padronizados pela REMEMG para o tratamento da dor.

Para além do tratamento farmacológico, são recomendadas intervenções de reabilitação em todas as fases da febre chikungunya como medida não farmacológica complementar. Na fase aguda, devem ser recomendadas educação do paciente, orientações posturais e terapia manual, além de exercícios de leve intensidade. Nas fases subaguda e crônica, manter as mesmas recomendações anteriores, além de exercícios ativos livres, resistidos, proprioceptivos e aeróbicos, alongamento, terapia manual e fisioterapia aquática.

Horizonte tecnológico para Chikungunya

Pesquisadores da Fundação Oswaldo Cruz (Fiocruz) comprovaram a eficácia do medicamento sofosbuvir contra a chikungunya. [O estudo foi publicado no periódico *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, da American Society for Microbiology](#) em titulado *Beyond Members of the Flaviviridae Family*,

Sofosbuvir Also Inhibits Chikungunya Virus Replication. Foram feitos testes com sofosbuvir em camundongos infectados com o vírus chikungunya, com o objetivo de averiguar se o tratamento seria eficaz em seres vivos. De acordo com os pesquisadores, o estudo é o primeiro a comprovar, em células vivas, que o sofosbuvir inibe a replicação do vírus.

Segundo a pesquisa, o medicamento obteve resultados três vezes melhores em inibir a reprodução do vírus chikungunya do que a ribavirina, usada para aliviar as dores na articulação causadas pela doença. Segundo os autores, o principal resultado foi a prevenção do aumento das células inflamadas.

Além disso, o Instituto de Tecnologia em Fármacos (Farmanguinhos) da Fiocruz firmou um acordo de cooperação tecnológica com a farmacêutica estadunidense Merck Sharp & Dohme, conhecida no Brasil como MSD, para a produção do molnupiravir no Brasil. O objetivo inicial do acordo era disponibilizar mais uma solução terapêutica para o tratamento para Covid-19, uma vez que o medicamento tem demonstrado resultados importantes na reversão dos quadros leves a moderados. Mas, além disso, esse acordo de cooperação visa testar também o medicamento para outras possibilidades de utilização em doenças típicas do país, tais como dengue e chikungunya.

Importante salientar que são estudos experimentais e ainda não constam nas indicações de terapia farmacológica atualmente utilizada para tratar chikungunya.

Alerta sobre opioides

No que tange a alteração do fluxo de acesso aos medicamentos de chikungunya, especialmente o acesso aos medicamentos opioides, reiteramos as orientações contidas na Nota Técnica nº 2/SES/SUBPAS-SAF-CFT/2021.

Reforçamos ainda, a discussão em torno do aumento da mortalidade por overdose causada por opioides, sejam prescritos ou de uso ilícito. De acordo com o *Center for Disease Control and Prevention* (CDC), somente nos últimos 2 anos, a taxa de óbitos devido à overdose por opioides, como fentanil e tramadol, dobrou nos Estados Unidos. Houve também um aumento significativo nas vendas de medicamentos opioides e no número de internações devido ao abuso desses medicamentos. Enquanto as vendas de medicamentos opioides no mercado americano aumentaram quatro vezes mais, o número de internações para tratamento de abuso de substâncias ficou seis vezes maior no período.

A mortalidade por overdose causada por opioides, observada nos Estados Unidos, não está relacionada exclusivamente a prescrição excessiva ou incorreta desses medicamentos. Embora uma mudança cuidadosa nos padrões de prescrição e assistência aos pacientes em uso de opioides possam contribuir para a redução de danos. Estudos sugerem que questões históricas, sociais e econômicas podem estar diretamente relacionadas ao aumento de mortes associados ao uso de opioides e precisam ser melhores investigadas para o real enfrentamento da crise.

No Brasil, ainda não há estudos que avaliem mudanças no perfil de prescrição e utilização dos opioides. No entanto, em um estudo analisando os registros de vendas, disponíveis no Sistema Nacional de Gerenciamento de Produtos Controlados (SNGPC), dos medicamentos contendo codeína, fentanil e oxicodona, no período entre 2009 e 2015, observou-se que houve um aumento de 465% nas vendas desses medicamentos. O maior aumento absoluto foi observado nas vendas de medicamentos contendo codeína, que aumentaram em cinco vezes no período analisado.

Os medicamentos opioides integram a lista dos medicamentos potencialmente perigosos devido ao seu alto risco de provocar danos significativos aos pacientes quando ocorrem erros na sua utilização. Devido a esse potencial de causar danos ao paciente, eles estão entre os medicamentos prioritários do 3º Desafio Global de Segurança do Paciente da Organização Mundial da Saúde, que tem como foco o uso seguro de medicamentos.

A adoção de algumas medidas pode auxiliar no uso seguro dos medicamentos potencialmente perigosos, incluindo os opioides. Orientar o paciente e seus familiares sobre o uso correto desses

medicamentos e os riscos associados pode contribuir para maior conscientização na utilização desses medicamentos e para redução de danos a eles associados.

Elaborado por:

Luciana Cássia Oliveira Barbosa

Especialista em Políticas e Gestão de Saúde

Samira do Nascimento M. N. Lyra

Coordenadora de Farmácia e Terapêutica

Ciente e de acordo,

Juliana Ávila Teixeira

Subsecretária de Acesso a Serviços de Saúde

Grazielle Dias da Silva

Superintendente de Assistência Farmacêutica

Referências

1. Rezza G, Nicoletti L, Angelini R, Romi R, Finarelli AC, Panning M, et al. Infection with chikungunya virus in Italy: an outbreak in a temperate region. *The Lancet* 2008; 370: 1840- 46.
2. Powers AM, Logue CH. Changing patterns of chikungunya virus: re-emergence of a zoonotic arbovirus. *Journal of General Virology* 2007; 88: 2363–77.
3. Renault P, Solet J-L, Sissoko D, Balleydier E, Larrieu S, Filleul L, et al. A Major Epidemic of Chikungunya Virus Infection on Réunion Island, France, 2005–2006. *The American Society of Tropical Medicine and Hygiene* 2007; 77 (4): 727-31.
4. Seneviratne SL, Gurugama P, Perera J. Chikungunya Viral Infections: An Emerging Problem. *J Travel Med* 2007; 14 (5): 320-325.
5. Figueiredo LTM. Emergent arboviruses in Brazil. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical* 2007; 40 (2): 224-229.
6. Massad E, Stefan Ma, Burattini MN, Tun Y, Coutinho FAB, Ang LW. The Risk of Chikungunya Fever in a Dengue-Endemic Area. *Journal of Travel Medicine* 2008; 15 (3): 147-155.
7. Brasil. Ministério da Saúde. Preparação e Resposta à Introdução do Vírus Chikungunya no Brasil. 2014; 100 p.
8. Viana DV, Ignotti E. A ocorrência da dengue e variações meteorológicas no Brasil: revisão sistemática. *Rev Bras Epidemiol* 2013; 16 (2): 240-56.
9. Carvalho RG, Oliveira RLD, Braga IA. Updating the geographical distribution and frequency of *Aedes albopictus* in Brazil with remarks regarding its range in the Americas. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 2014; 109 (6):787-796.
10. Nunes MRT, Faria NR, Vasconcelos JM, Golding N, Kraemer MUG, OLIVEIRA, LF, et al. Emergence and potential for spread of Chikungunya virus in Brazil. *BMC Medicine* 2015; 13 (102).

11. Ferreira, André C. *et al.* Beyond Members of the Flaviviridae Family, Sofosbuvir Also Inhibits Chikungunya Virus Replication. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, v. 63, n. 2, p. 1-15, Feb. 2019.
12. Puja Seth, Rose A. Rudd, Rita K. Noonan, Tamara M. Haegerich, "Quantifying the Epidemic of Prescription Opioid Overdose Deaths", *American Journal of Public Health* 108, no. 4 (April 1, 2018): pp. 500-502.
13. Hedegaard H, Warner M, Miniño AM. Drug overdose deaths in the United States, 1999–2016. NCHS Data Brief, nº 294. Hyattsville, MD: National Center for Health Statistics. 2017/ CDC. Wide-ranging online data for epidemiologic research (WONDER). Atlanta, GA: CDC, National Center for Health Statistics; 2016.
14. Paulozzi LJ, Jones CM, Mack KA, Rudd RA. Vital Signs: Overdoses of Prescription Opioid Pain Relievers – United States. 1999-2008. *MMWR* 2011; 60(43):1487-1492.
15. US Department of Justice. Justice Department to File Statement of Interest in Opioid Case. Washington, DC: US Department of Justice, Press Release Number: 18 – 243; 2018.
16. Nabarun Dasgupta, Leo Beletsky, Daniel Ciccarone, "Opioid Crisis: No Easy Fix to Its Social and Economic Determinants", *American Journal of Public Health* 108, no. 2 (February 1, 2018): pp. 182-186.
17. Noa Krawczyk, M. Claire Greene, Rafaela Zorzanelli, Francisco I. Bastos, "Rising Trends of Prescription Opioid Sales in Contemporary Brazil, 2009–2015", *American Journal of Public Health*: published online before print March 22, 2018.
18. Marques C. D. L. *et al.* Recomendações da Sociedade Brasileira de Reumatologia para diagnóstico e tratamento da febre chikungunya. Parte 2 – Tratamento- *Revista Brasileira de Reumatologia*; 57(S2): S438–S45, 2017.



Documento assinado eletronicamente por **Juliana Ávila Teixeira, Subsecretário(a)**, em 21/11/2023, às 11:45, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do [Decreto nº 47.222, de 26 de julho de 2017](#).



Documento assinado eletronicamente por **Grazielle Dias da Silva, Superintendente**, em 21/11/2023, às 19:45, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do [Decreto nº 47.222, de 26 de julho de 2017](#).



Documento assinado eletronicamente por **Samira do Nascimento Mateus Nunes Lyra, Coordenador(a)**, em 21/11/2023, às 23:08, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do [Decreto nº 47.222, de 26 de julho de 2017](#).



Documento assinado eletronicamente por **Luciana Cassia Oliveira Barbosa, Servidor (a) Público (a)**, em 22/11/2023, às 09:13, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do [Decreto nº 47.222, de 26 de julho de 2017](#).



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site http://sei.mg.gov.br/sei/controlador_externo.php?acao=documento_conferir&id_orgao_acesso_externo=0, informando o código verificador **75104896** e o código CRC **A2D4828A**.