



**INSTITUTO DE MEDICINA INTEGRAL PROFESSOR FERNANDO FIGUEIRA**

**INCIDÊNCIA DE DOR NEUROPÁTICA E ASSOCIAÇÕES CLÍNICO-  
LABORATORIAIS EM PACIENTES ACOMETIDOS POR FEBRE  
CHIKUNGUNYA E MANIFESTAÇÕES REUMATOLÓGICAS ATENDIDOS NO  
IMIP: UM ESTUDO DE COORTE.**

**Trabalho finalizado através do Programa Institucional de**

**Bolsas de Iniciação Científica (PIBIC CNPq/IMIP)**

**no período de agosto/2017 a julho/2018.**

**Aluno: Ana Flávia Rocha de Oliveira**

**Orientador:**

**Murilo Carlos Amorim de Britto – FPS/IMIP**

**Co-orientadores:**

**Laurindo Ferreira da Rocha Júnior – IMIP**

**Paulo Roberto Sampaio de Melo – FPS/IMIP**

**Recife, Agosto de 2018**

# **INCIDÊNCIA DE DOR NEUROPÁTICA E ASSOCIAÇÕES CLÍNICO-LABORATORIAIS EM PACIENTES ACOMETIDOS POR FEBRE CHIKUNGUNYA E MANIFESTAÇÕES REUMATOLÓGICAS**

## **Equipe do Projeto:**

*Participante do Programa Institucional de Bolsas de Iniciação Científica (PIBIC CNPq/IMIP) durante o período de agosto/2017 a julho/2018:*

Ana Flávia Rocha de Oliveira

Estudante do 6º período de Medicina na Faculdade Pernambucana de Saúde (FPS)

E-mail: ana.flavia.ro@hotmail.com

LATTES: <http://lattes.cnpq.br/6243286300109789>

## **Orientador:**

**Ms. Dr. Murilo Carlos Amorim de Britto**

Tutor do curso de Medicina da Faculdade Pernambucana de Saúde

Médico pela Faculdade de Ciências Médicas de Pernambuco (UPE).

LATTES: <http://lattes.cnpq.br/2947035963993560>

## **Co-orientadores:**

**Ms. Dr. Laurindo Ferreira da Rocha Junior**

Médico Reumatologista do Instituto de Medicina Integral Prof. Fernando Figueira

LATTES: <http://lattes.cnpq.br/9495218206243252>

**Ms. Paulo Roberto Sampaio de Melo**

Tutor do curso de Medicina da Faculdade Pernambucana de Saúde e Clínico Geral do

Instituto de Medicina Integral Prof. Fernando Figueira

LATTES: <http://lattes.cnpq.br/6275772795012189>

## **Equipe:**

**Ana Flávia Rocha de Oliveira**

Acadêmica do curso de medicina, Faculdade Pernambucana de Saúde, FPS, Recife

Email: ana.flavia.ro@hotmail.com

F.: (81) 9.9252-3484

LATTES: <http://lattes.cnpq.br/6243286300109789>

**Dr. Murilo Carlos Amorim de Britto**

Médico Pneumologista Pediatra do Instituto de Medicina Integral Prof. Fernando Figueira

Email: murilobritto@ig.com.br

F.: (81) 98837-9852

LATTES: <http://lattes.cnpq.br/2947035963993560>

**Dr. Laurindo Ferreira da Rocha Junior**

Médico Reumatologista do Instituto de Medicina Integral Prof. Fernando Figueira

Email: laurindorochajr@hotmail.com

F.: (81) 9.9440-6667

LATTES: <http://lattes.cnpq.br/9495218206243252>

**Dr. Paulo Roberto Sampaio de Melo**

Médico Clínico Geral do Instituto de Medicina Integral Prof. Fernando Figueira

Email: paulorsmelo@gmail.com

F.: (81) 9.9954-5929

LATTES: <http://lattes.cnpq.br/6275772795012189>

**Dr<sup>a</sup>. Aline Ranzolin**

Médica Reumatologista do Hospital das Clínicas da UFPE

Email: aliranzolin@hotmail.com

F.: (81) 9.8170-9040

LATTES: <http://lattes.cnpq.br/8089516113051332>

**Dr<sup>a</sup> Mariana Souza Pessoa de Luna**

Médica Reumatologista do Instituto de Medicina Integral Prof. Fernando Figueira

Email: marianasouzapl@gmail.com

F.: (81) 9.8809-6981

LATTES: <http://lattes.cnpq.br/2321820896346891>

**Alice Góes Liberato de Mattos**

Acadêmica do curso de medicina, Faculdade Pernambucana de Saúde,

FPS, Recife Email: mattosalice@rocketmail.com

F.: (81) 9.8126-5608

LATTES: <http://lattes.cnpq.br/7174814104688100>

**Hugo Deleon de Lima**

Licenciado em Ciências Biológicas UFPE Email: hugodeleondelima@gmail.com

F.: (81) 9.8625-2026

LATTES: <http://lattes.cnpq.br/7590711243560059>

**Flora Gomes Teles Vieira**

Acadêmica do curso de medicina, Faculdade Pernambucana de Saúde,

FPS, Recife Email: floratvieira@hotmail.com

F.: (88) 9.8854-6415

LATTES: <http://lattes.cnpq.br/5671605512095567>

**Márcia Rolim de Almendra Freitas**

Acadêmica do curso de Medicina, Faculdade Pernambucana de Saúde,

FPS, Recife Email: marciaalmendrafreitas@gmail.com

F.: (81) 9.8852-1193

LATTES: <http://lattes.cnpq.br/3789878257220929>

**Renan Mesel Correia**

Acadêmico do curso de medicina, Faculdade Pernambucana de Saúde,

FPS, Recife Email: renanmesel@outlook.com

F.: (81) 9.9700-4569

LATTES: <http://lattes.cnpq.br/1508039206449812>

**PERIPHERAL NEUROPATHIC PAIN IN CHIKUNGUNYA FEVER: DATA  
FROM A LONGITUDINAL COHORT**

**AUTHOR: ANA FLÁVIA ROCHA DE OLIVEIRA**

**BACKGROUND:** Chikungunya fever (CF) has become a recent epidemic in Brazil. In addition to the classical triad (arthralgia, high fever and skin rash), some patients with Chikungunya virus have neurological involvement. This cohort aims to evaluate the incidence of peripheral neuropathic pain (PNP) and its behavior in CF in patients followed for 2 years.

**MATERIALS AND METHODS:** Clinical data were collected in all interviews, including the application of the DN4 questionnaire. For statistical analysis, the Graphpad Prism 6.01 software was used.

**RESULTS:** Sixty-two patients were enrolled (52 females), mean age 51.65 years (range 20-79). In the first month after disease onset 24 patients were evaluated, the presence of PNP (50%) was significantly associated with Visual Analogue Scale (VAS) for initial pain after disease onset ( $p=0.0340$ ); for stiffness ( $p=0.0370$ ) and for patient global assessment (PGA), ( $p=0.0022$ ). Correlation between DN4 score and VAS for Physician Global assessment (MDGA) was also significant ( $p=0.0190$ ,  $r=0.4850$ ). From 2nd to 4th month, PNP (38 out of 63) was associated with painful ( $p=0.0068$ ) and swollen joints ( $p=0.0143$ ); VAS for pain ( $p=0.0001$ ), for morning stiffness ( $p=0.0004$ ), for fatigue ( $p=0.0020$ ), for PGA ( $p=0.0068$ ) and MDGA ( $p<0.0001$ ). Correlation between DN4 and HAQ ( $p=0.0015$ ,  $r=0.4118$ ) were found. From fifth to seventh month, PNP (14 out of 43) was associated with painful joints ( $p=0.0036$ ) and edema ( $p=0.0052$ ); VAS for pain ( $p=0.0003$ ), for stiffness ( $p=0.0426$ ), for fatigue ( $p=0.0055$ ), MDGA ( $p=0.0008$ ), and with HAQ ( $p=0.0080$ ). From eighth to tenth month, PNP (12 out of 33) was associated with higher number of painful joints ( $p=0.0209$ ), VAS for stiffness ( $p=0.0202$ ), for fatigue ( $p=0.0047$ ), PGA ( $p=0.0247$ ) and MDGA ( $p=0.0002$ ). From eleventh to thirteenth month, PNP (7 out of 24) was associated with the number of painful joints ( $p=0.0115$ ), VAS for pain ( $p=0.0319$ ), for morning stiffness ( $p=0.0269$ ), for fatigue ( $p=0.0095$ ) and MDGA ( $p=0.0062$ ). During the evaluation PNP was associated with symptoms referred in acute phase ( $p<0.05$ ).

**CONCLUSION:** Neuropathic pain is related to osteoarticular and clinical features of CF, as well as alterations in laboratory tests and electroneuromyography's results.

**KEYWORDS:** Chikungunya fever, Neurologic manifestations, Hypesthesia, Paresthesias.

## INTRODUÇÃO

O vírus Chikungunya é um vírus pertencente à família do Togaviridae, gênero Alphavirus. Embora haja uma ampla gama de espécies de mosquitos *Aedes* que transmitem a doença na África, no Brasil os principais vetores são o *Aedes aegypti* e *Aedes albopictus*, cujas fêmeas têm a capacidade de infectar seres humanos através da picada<sup>1</sup>. O *A. aegypti* afeta predominantemente áreas tropicais do Brasil (Norte, Nordeste e regiões centrais) e é mais difundido, enquanto que o *A. albopictus* é mais comum nas áreas mais frias do sul do país. O vírus Chikungunya atingiu as Américas em 2013 e, no ano seguinte, mais de 1 milhão de casos já tinham sido relatados<sup>2</sup>.

O período de incubação do vírus Chikungunya varia entre 1 e 12 dias. O quadro agudo (os primeiros 7 dias) é caracterizado pelo surgimento abrupto de febre alta, erupção cutânea, dor lombar e mialgia. Artralgia e artrite são extremamente comuns e, em geral, assumem um padrão poliarticular, simétrico e distal, semelhante ao da artrite reumatoide. Outras manifestações incluem dor de cabeça, fotofobia, inflamação de orofaringe, dor abdominal, diarreia, vômitos e linfadenopatia cervical ou generalizada. Erupção morbiliforme surgindo, inicialmente, em membros superiores é a manifestação cutânea mais comum.

Além da tríade típica da Febre Chikungunya, artralgia, rash cutâneo e febre alta, os pacientes acometidos podem ter parestesias e dor neuropática, associado ao quadro clínico. Dentre os sintomas que compõe a dor neuropática estão o formigamento, sensação de agulhada ou afinetada, adormecimento, sensação de queimação e/ou de frio doloroso, coceira, hipoestesia e alodínea. Queixas neurológicas podem estar presentes em 40% dos pacientes com FC sendo a neuropatia periférica com predomínio do componente sensitivo a forma mais comum<sup>3</sup>. Apesar disso, também há associações da Febre Chikungunya com acometimentos do sistema nervoso central (SNC), causando oftalmoplegia, disartria, encefalite, neurorretinite, meningoencefalite, síndrome de Guillain-Barré, e em alguns casos, podem levar a morte<sup>4,5,6</sup>.

Para o diagnóstico e análise da dor neuropática tem sido utilizado em diversos estudos o DN4 (douleur neuropathique 4 questions), um questionário elaborado na França e validado para a língua portuguesa em 2007, composto por 4 domínios<sup>7,8</sup>. O primeiro domínio está relacionado a descrição da dor; o segundo relaciona-se com a presença de parestesia e disestesia; o terceiro diz respeito a deficiências sensoriais e;

quarto domínio destina-se a avaliar a presença de sensações dolorosas equivocadas (alodínea)<sup>9</sup>.

Devido a importante frequência relatada de dor neuropática na FC, trata-se de um tema que requer melhor avaliação em estudos clínicos. Sabe-se que a dor neuropática está associada a maior comprometimento da qualidade de vida do paciente e maior dificuldade de tratamento, portanto esses devem ser abordados com fármacos específicos para o tratamento da dor neuropática. Dentre estes se destacam os antidepressivos tricíclicos, os anticonvulsivantes e os opioides<sup>10</sup>.

Alguns fatores de risco estão associados à evolução para forma crônica na FC. Pacientes com sintomas agudos proeminentes têm maior risco de evoluir para a fase crônica: febre alta, calafrios, mal-estar grave, poliartralgia importante, mialgia generalizada e erupção cutânea podem ser preditores de piores desfechos<sup>3</sup>. Outros fatores de risco para infecção por Chikungunya persistente incluem idade maior que 45 anos<sup>11,12,13</sup>, títulos mais elevados de anticorpos contra Chikungunya, elevada carga viral<sup>14</sup> e presença de doença articular prévia<sup>11,12,13,15</sup>.

Nos últimos anos, esforços têm sido conduzidos por vários grupos de pesquisa para definir o quadro clínico da Chikungunya, assim como suas sequelas. Durante a evolução da doença foram identificados vários pacientes com dor neuropática, podendo evoluir para manifestações persistentes em 10% dos acometidos<sup>3</sup>.

Diante disso, esse trabalho tem como objetivo caracterizar o padrão de acometimento neuropático nos pacientes com FC, bem como seus preditores e fatores associados ao seu prognóstico.



## MÉTODOS

Estudo longitudinal do tipo coorte que avaliou a presença de dor neuropática em 62 pacientes acometidos com FC, durante o período de maio de 2016 até maio de 2018, no ambulatório de reumatologia e pesquisa em FC do IMIP. Todos os participantes que aceitaram participar da pesquisa, preencheram o TCLE antes do início da coleta de seus dados. Parecer: 1.553.182.

Os critérios utilizados para eleger os candidatos para a coorte foram os critérios clínicos epidemiológicos e critérios laboratoriais. De acordo com protocolo de Manejo Clínico da Chikungunya, publicado pelo Ministério da Saúde em 2015, é considerado caso suspeito o paciente que apresentar febre de início súbito ( $> 38,5^{\circ}\text{C}$ ), associada a artralgia ou artrite intensa de início agudo, não explicado por outras condições, sendo residente ou tendo visitado áreas endêmicas ou epidêmicas até duas semanas antes do início dos sintomas ou que tenha vínculo epidemiológico com caso confirmado. Caso confirmado é todo caso suspeito com positividade para qualquer um dos seguintes exames laboratoriais: isolamento viral, PCR, presença de IgM (coletado durante a fase aguda ou de convalescença); ou aumento de quatro vezes o título de anticorpos demonstrando a soroconversão entre amostras nas fases aguda e convalescente, preferencialmente de 15 a 45 dias após o início dos sintomas, ou 10 a 14 dias após a coleta da amostra na fase aguda<sup>16</sup>. Apenas pacientes maiores de dezoito anos participaram da pesquisa.

A frequência de visitas dos participantes da coorte foi organizada de acordo com as fases da doença (aguda, subaguda e crônica). Como critério de inclusão, uma visita no primeiro ou no segundo mês de doença (a depender de quando o paciente procurou atendimento médico) era necessária, para possibilitar uma coleta mais fidedigna a cerca da fase inicial da FC e posteriormente as visitas eram feitas com intervalos trimestrais. Cada intervalo de consulta foi chamado de momento (M); para esse estudo foram coletados 5 momentos.

Dados epidemiológicos, clínicos, laboratoriais e sorológicos foram coletados através de entrevistas diretas e avaliação clínica. Para avaliar a associação destes fatores com a dor neuropática no dia a dia dos pacientes, utilizamos a escala visual analógica (EVA), questionário de avaliação de capacidade funcional (HAQ) e o questionário para

avaliação da qualidade de vida (SF-12) que é dividido em domínio físico e domínio mental.

O diagnóstico de dor neuropática (DNP) foi feito através do questionário DN4 que contém 10 perguntas divididas em 4 domínios, a pontuação varia de 0 a 10 a depender da resposta para cada pergunta que, se positiva, equivale a 1 ponto, pacientes com somatório maior ou igual a 4 foram considerados portadores de DNP. Os pacientes com dor neuropática persistente foram selecionados para realização do exame de eletroneuromiografia, que avaliou a condução dos nervos mediano, ulnar, tibial, fibular, sural e plantares.

A análise estatística foi realizada utilizando-se o software graphpad prism 6.01. Medidas de associação foram calculadas através do Mann Whitney, correlação através do Spearman, análise de contingência pelo Fisher's test e curva de sobrevivência pelo Kaplan Meyer. Foram consideradas significativas, as análises com  $p < 0,05$ . Todos os resultados são oriundos de análise univariada.

## RESULTADOS

Foram avaliados 62 pacientes, com média de idade de 51,65 anos (20-79), sendo 52 do sexo feminino.

<b>CARACTERÍSTICAS SOCIOEPIDEMIOLÓGICAS DOS PACIENTES ACOMPANHADOS NO ESTUDO</b>		
Nº de pacientes	62	
Idade (Range)	51,65 (10-79)	
Sexo (%)	Feminino	52 (84)
	Masculino	10 (16)
Raça (%)	Branca	14 (23)
	Preta	11 (18)
	Parda	35 (56)
	Amarela	2 (3)
Área (%)	Urbana	59 (95)
	Rural	3 (5)
Renda (%)	< 1 SM	10 (16)
	1 até 2 SM	33 (53)
	> 2 a 4 SM	15 (24)
	> 4 SM	4 (6)
Escolaridade (%)	Analfabeto	3 (5)
	Ensino fundamental	21 (34)
	Ensino médio	26 (42)
	Ensino superior	12 (19)
SM, SALÁRIO MÍNIMO		

Tabela 1- Características socioepidemiológicas dos participantes da coorte.

Um total de 25 pacientes apresentava DNP à primeira avaliação (escore médio= 5,84 + 1,52). No primeiro mês após o início do quadro de FC, os pacientes com DNP foram comparados aos pacientes sem o sintoma e associação significativa foi encontrada com o maior valor da escala visual analógica (EVA) de dor inicial mediana 9,25 (IQR: 6,625 – 9,875) vs. Mediana 6,05 (IQR:3,725-7,925) (p= 0,0340), EVA

rigidez matinal mediana 7,75 (IQR: 4,575 – 8,875) vs. Mediana 3,95 (IQR:0,35-7,15) (p=0,0370) e EVA da avaliação global da doença pelo paciente (EVAp) mediana 8,9 (IQR: 8,025 – 9,50) vs. Mediana 6,05 (IQR:3,725-7,975) (p= 0,0022).

O valor do DN4 foi correlacionado significativamente a maior valor de EVA de dor inicial (p= 0,0072, r= 0,544), EVA rigidez matinal (p= 0,0176, r= 0,490), EVA de avaliação global da doença pelo paciente (EVAp) (p=0,0002, r=0,7001) e pelo médico (EVA<sub>m</sub>) (p= 0,0190, r= 0,4850).

A presença de anorexia referida pelo paciente na fase aguda foi associada a uma menor frequência de dor neuropática no primeiro mês (momento 1) (p=0,0123) (figura 1).

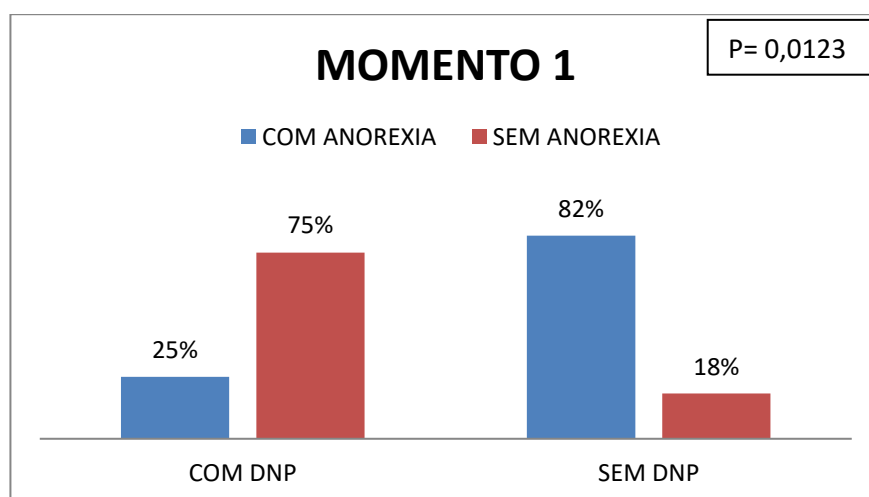


Figura 1- Frequência de anorexia na fase aguda da FC em pacientes com e sem dor neuropática no momento 1.

Do segundo ao quarto mês após a manifestação da FC, 23 pacientes apresentavam DNP (escore médio=5,73 + 1,60). Os pacientes com DNP comparados aos pacientes sem o sintoma apresentaram associações significativas (tabela 2).

**ASSOCIAÇÕES SIGNIFICATIVAS COM O VALOR DE DN4 NO MOMENTO 2-4;  
APRESENTADAS COM MEDIANA (INTERQUARTIL).**

Parâmetros	Com dnp	Sem dnp	p
Articulações dolorosas	16 (IQR 7 – 38)	8 (IQR 1- 23)	0,0068
Articulações edemaciadas	2 (IQR 0 – 9)	0 (IQR 0 - 2)	0,0143
EVA dor atual	6,4 (IQR 4,3 – 9,5)	3,7 (IQR 2,4 - 5)	0,0001
EVA rigidez matinal	8,5 (IQR 3,9 – 9,6)	2,85 (IQR 0,1- 6,65)	0,0004
EVA fadiga	7,7 (IQR 5,1 – 9,6)	2 (IQR 0,7 – 7,3)	0,002
EVAp	7,4 (IQR 5,15 – 9,6)	4,3 (IQR 1 - 8)	0,0068
EVAm	5,45 (IQR 4,525– 7,85)	3 (IQR 1 – 9,9)	<0,0001
DNP, DOR NEUROPÁTICA; IQR, INTERQUARTIL; EVA, ESCALA VISUAL ANALÓGICA; EVAp, ESCALA VISUAL ANALÓGICA DE AVALIAÇÃO GLOBAL DA DOENÇA PELO PACIENTE; EVAm, ESCALA VISUAL ANALÓGICA DE AVALIAÇÃO GLOBAL DA DOENÇA PELO MÉDICO			

Tabela 2- Associações significativas com o valor do DN4 no momento 2-4.

Houve correlação significativa do valor do DN4 com diversos parâmetros avaliados (tabela 3).

<b>CORRELAÇÕES SIGNIFICATIVAS COM O VALOR DE DN4 NO MOMENTO 2-4</b>		
<b>4</b>		
PARÂMETROS	R	P
Nº DE ARTICULAÇÕES DOLOROSAS	0,4122	0,0009
Nº DE ARTICULAÇÕES EDEMACIADAS	0,0212	0,0109
EVA DOR ATUAL	0,4532	0,0002
EVA RIGIDEZ	0,4002	0,0014
EVA FADIGA	0,3997	0,0013
EVAp	0,3379	0,0077
EVA <sub>m</sub>	0,4897	<0,0001
HAQ	0,4118	0,0015
CLASSIFICAÇÃO FUNCIONAL	0,3568	0,007
SF12 MENTAL	-0,3196	0,0174
EVA, ESCALADA VISUAL ANALÓGICA; EVAp, ESCALA VISUAL ANALÓGICA DE AVALIAÇÃO GLOBAL DA DOENÇA PELO PACIENTE; EVA <sub>m</sub> , ESCALA VISUAL ANALÓGICA DE AVALIAÇÃO GLOBAL DA DOENÇA PELO MÉDICO.		

Tabela 3- Correlações significativas com o valor do DN4, no momento 2-4.

A presença de náusea ( $p=0,0008$ ) e vômito ( $p=0,022$ ) referida pelo paciente na fase aguda da FC foi associada a uma maior frequência de DNP do segundo ao quarto mês (momento 2-4). Enquanto que a presença de alteração de cor nas extremidades ( $p=0,0383$ ) foi associada a uma frequência menor (figura 2).

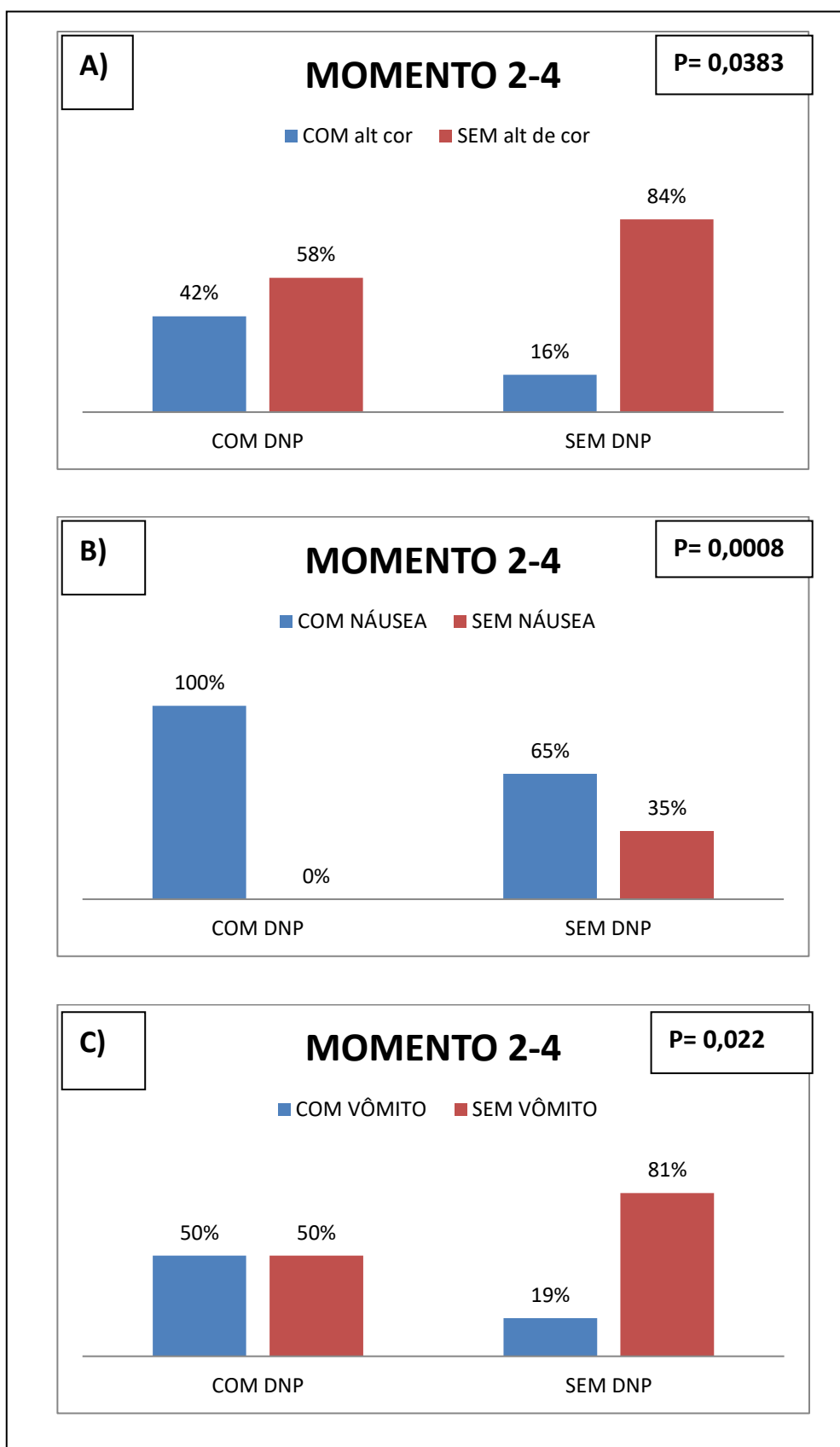


Figura 2- a) Frequência de alteração de cor nas extremidades, na fase aguda da FC em pacientes com e sem dor neuropática no momento 2-4; b) Frequência de náusea na fase aguda da FC em pacientes com e sem dor neuropática no momento 2-4; c)

Frequência de vômito na fase aguda da FC em pacientes com e sem dor neuropática no momento 2-4.

Do quinto ao sétimo mês de FC, 14 pacientes apresentaram DNP (escore médio 6,5 + 1,69), a presença de DNP foi associada significativamente com vários parâmetros (tabela 4).

<b>ASSOCIAÇÕES SIGNIFICATIVAS COM O VALOR DE DN4 NO MOMENTO 5-7; APRESENTADAS COM MEDIANA (INTERQUARTIL).</b>			
Parâmetros	Com dnp	Sem dnp	p
Articulações dolorosas	26 (IQR 2,75 – 59,75)	2.5 (IQR 0 - 6)	0,0036
Articulações edemaciadas	4 (IQR 0 – 20,5)	0 (IQR 0 – 0,65)	0,0052
EVA dor atual	4,9 (IQR 3,45 – 7,1 )	1,6 (IQR 0,3 – 3,725)	0,0003
EVA rigidez matinal	4,3 (IQR 1,8 – 9,1)	1,6 (IQR 0 – 3,525)	0,0426
EVA fadiga	5,05 (IQR 2,2 – 8,5)	2,05 (IQR 0,30 – 3,70)	0,0055
EVAm	5,1 (IQR 2,75 – 7,8)	1,85 (IQR 0,4 – 3,375)	0,0008
HAQ	1,875 (IQR 1,063 – 2,50)	1,0 (IQR 0,125 – 1,625)	0,008
SF12 FÍSICO	32,92 (IQR 23,64 – 35,14)	38,60 (IQR 33,69- 50,09)	0,0069
SF12 MENTAL	37,52 (IQR 32,25 – 38,81)	52,50 (IQR 38,13 – 58,66)	0,0043
DNP, DOR NEUROPÁTICA; IQR, INTERQUARTIL; EVA, ESCALA VISUAL ANALÓGICA; EVAm, ESCALA VISUAL ANALÓGICA DE AVALIAÇÃO GLOBAL DA DOENÇA PELO MÉDICO.			

Tabela 4- Associações significativas com o valor do DN4 no momento 5-7.



Houve correlação significativa do valor do DN4 com diversos parâmetros avaliados (tabela 5).

<b>CORRELAÇÕES SIGNIFICATIVAS COM O VALOR DE DN4 NO MOMENTO 5-7</b>		
<b>PARÂMETROS</b>	<b>R</b>	<b>P</b>
Nº DE ARTICULAÇÕES DOLOROSAS	0,504	0,0009
Nº ARTICULAÇÕES EDEMACIADAS	0,4757	0,0019
EVA DOR ATUAL	0,6033	<0,0001
EVA RIGIDEZ	0,4802	0,0017
EVA FADIGA	0,5223	0,0005
EVA PACIENTE	0,4299	0,0056
EVA MÉDICO	0,6091	<0,0001
HAQ	0,5109	0,0015
SF12 FÍSICO	-0,5161	0,0042
SF12 MENTAL	-0,4867	0,0074
EVA, ESCALADA VISUAL ANALÓGICA; EVAp, ESCALA VISUAL ANALÓGICA DE AVALIAÇÃO GLOBAL DA DOENÇA PELO PACIENTE; EVAm, ESCALA VISUAL ANALÓGICA DE AVALIAÇÃO GLOBAL DA DOENÇA PELO MÉDICO.		

Tabela 5- Correlações significativas com o valor do DN4 no momento 5-7.

A presença de exantema referido pelo paciente na fase aguda da doença foi associada significativamente a uma maior frequência de DNP no momento 5-7 ( $p=0,0329$ ) (figura 3).

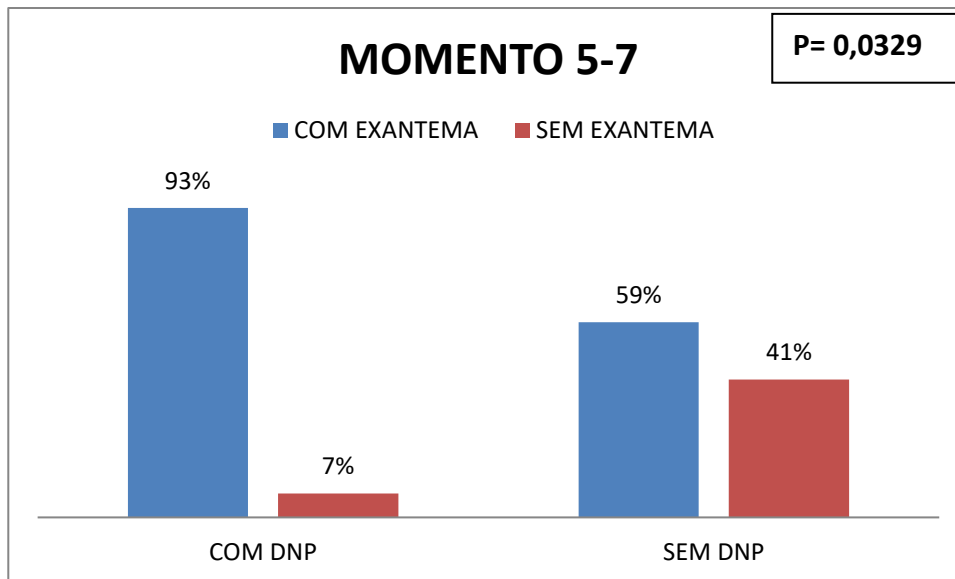


Figura 3- Frequência de exantema na fase aguda da FC em pacientes com e sem dor neuropática no momento 5-7.

Do oitavo ao décimo mês de evolução de doença, 14 pacientes apresentaram DNP (escore médio=6,4 + 1,50) a presença de DNP foi associada significativamente a maior número de articulações com dor mediana 11 (IQR: 9 -18) vs. Mediana 1 (IQR: 0-2) (p=0,0209), EVA rigidez mediana 4,4 (IQR: 1 - 8,6) vs. Mediana 0,5 (IQR: 0-3,9) (p=0,0202), EVA fadiga mediana 6,2 (IQR: 3 -8,8) vs. Mediana 1,35 (IQR: 0-6,35) (p=0,0047), EVA paciente mediana 5,7 (IQR: 2,7 -7) vs. Mediana 2,3 (IQR:0-4) (p=0,0247), EVA médico mediana 3,9 (IQR: 2,9 -5,5) vs. Mediana 0,5 (IQR: 0,15 – 2,20) (p=0,0002).

Houve correlação significativa do valor do DN4 com diversos parâmetros avaliados (tabela 6).

CORRELAÇÕES SIGNIFICATIVAS COM O VALOR DE DN4 NO MOMENTO 8-10		
10		
PARÂMETROS	R	P
Nº DE ARTICULAÇÕES DOLOROSAS	0,3619	0,0418
EVA RIGIDEZ	0,4997	0,0049
EVA FADIGA	0,4629	0,0087
EVA PACIENTE	0,5311	0,0018
EVA MÉDICO	0,6151	0,0002
EVA, ESCALADA VISUAL ANALÓGICA; EVAp, ESCALA VISUAL ANALÓGICA DE AVALIAÇÃO GLOBAL DA DOENÇA PELO PACIENTE; EVAm, ESCALA VISUAL ANALÓGICA DE AVALIAÇÃO GLOBAL DA DOENÇA PELO MÉDICO.		

Tabela 6- Correlações significativas com o valor do DN4 no momento 8-10.

Assim como no momento anterior, a presença de exantema referido pelo paciente na fase aguda da FC também foi associada significativamente com uma maior frequência de DNP no momento 8-10 ( $p=0,0273$ ) (figura 4).

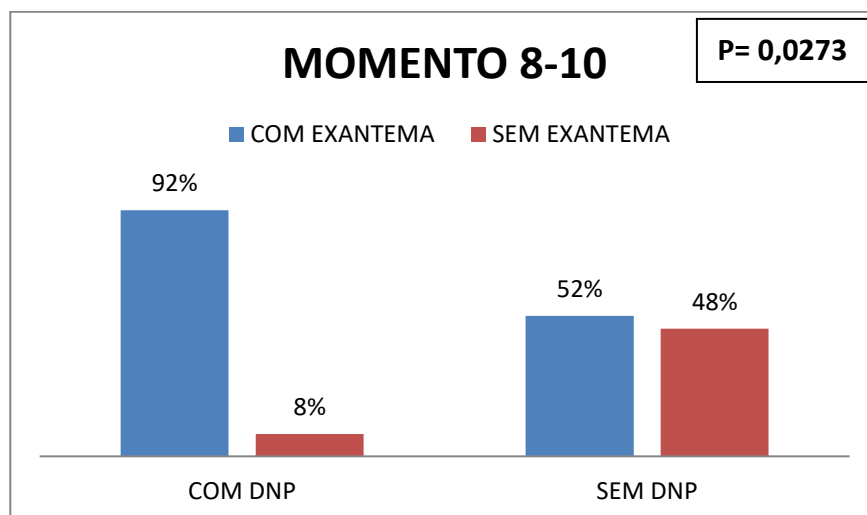


Figura 4- Frequência de exantema na fase aguda da FC em pacientes com e sem dor neuropática no momento 8-10.

No último trimestre avaliado (décimo primeiro ao décimo terceiro mês) 7 pacientes apresentaram DNP (score médio=6,8 + 1,21), a presença de DNP foi

associada significativamente a maior número de articulações com dor mediana 24 (IQR: 11 -49) vs. Mediana 2 (IQR: 0-11) (p=0,0115), maior valor de EVA da dor atual mediana 4,2 (IQR: 3,7 - 5,7) vs. Mediana 0,80 (IQR: 0-4,9) (p=0,0319), EVA rigidez matinal mediana 6,1 (IQR: 4 -6,9) vs. Mediana 2,6 (IQR: 0 - 5,45) (p=0,0269), EVA fadiga mediana 4,4 (IQR: 2,9 - 7,5) vs. Mediana 0,1 (IQR:0 - 2,75) (p=0,0095) e EVA médico mediana 4,3 (IQR: 3,1 – 4,7) vs. Mediana 1,5 (IQR:0 – 2,7) (p=0,0062). Houve correlação significativa do valor do DN4 com diversos parâmetros avaliados (tabela 7).

<b>CORRELAÇÕES SIGNIFICATIVAS COM O VALOR DE DN4 NO MOMENTO 11-13</b>		
<b>PARÂMETROS</b>	<b>R</b>	<b>P</b>
Nº DE ARTICULAÇÕES DOLOROSAS	0.5320	0.0125
EVA FADIGA	0,4911	0,0279
EVAp	0,48	0,0238
SF12	-0,4327	0,0443
PCR	-0,5365	0,0147
VITAMINA D	-0,4634	0,0457
EVA, ESCALADA VISUAL ANALÓGICA; EVAp, ESCALA VISUAL ANALÓGICA DE AVALIAÇÃO GLOBAL DA DOENÇA PELO PACIENTE; PCR, PROTEÍNA C REATIVA;		

Tabela 7- Correlações significativas com o valor do DN4 no momento 11-13.

Através da curva de Kaplan Meyer, foi visto que não houve associação estatisticamente significativa de melhora da DNP com uso de corticoide (p=0,5681) ou medicações para dor neuropática (p=0,5873) (figura 5). As medicações utilizadas para dor neuropática foram amitriptilina e/ou gabapentina e/ou pregabalina e/ou carbamazepina.

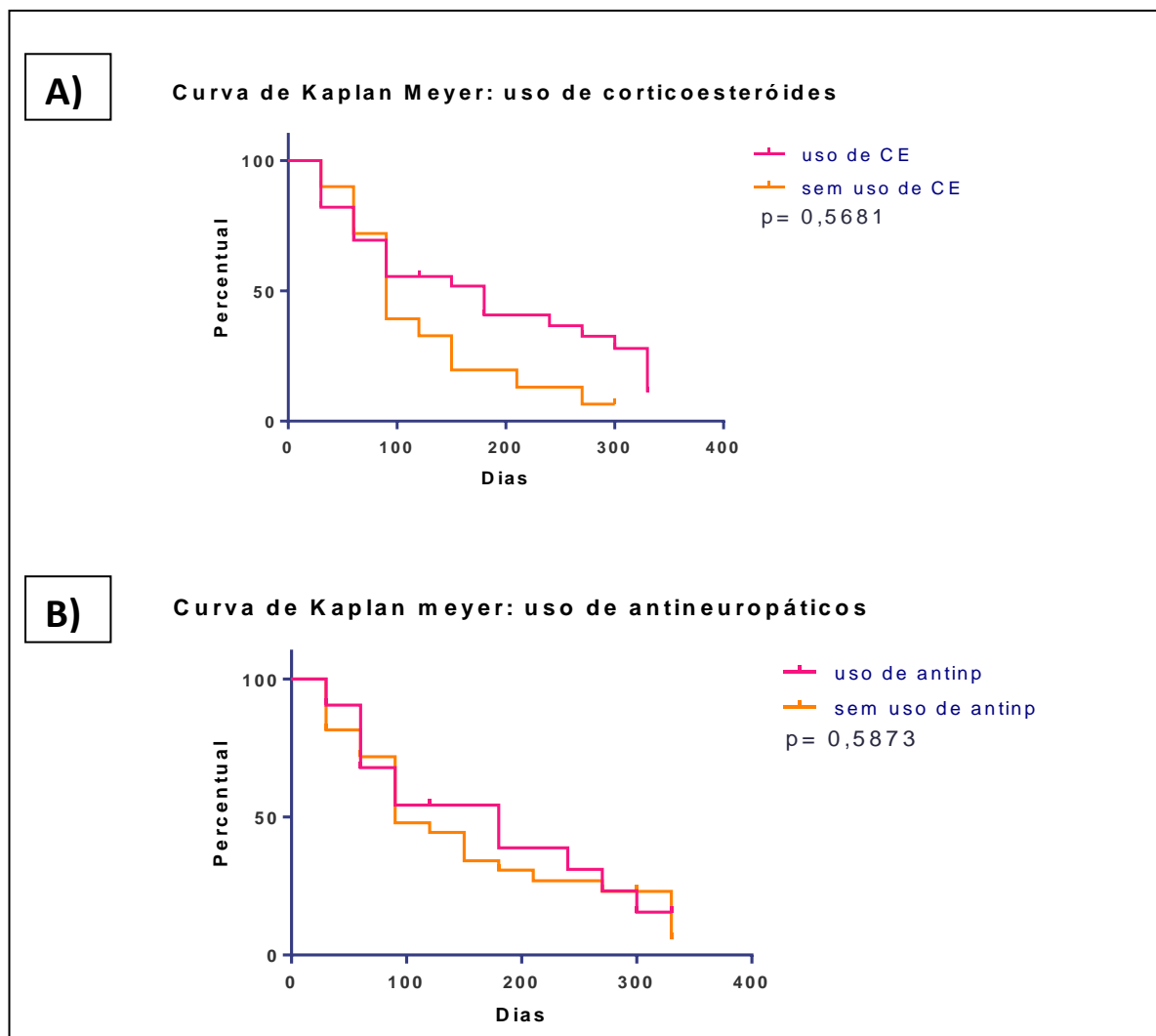


Figura 5- a) Curva de Kaplan-Meyer para o tempo até a melhora da dor neuropática nos pacientes do estudo em uso de corticoesteroides; b) Curva de Kaplan-Meyer para o tempo até a melhora da dor neuropática nos pacientes do estudo em uso de antineuropático.

CE, corticoesteróides; antinp, antineuropático.

Para avaliação através da ENMG foram selecionados 22 pacientes que possuíam DN4 maior ou igual a 4. A média de idade dessa população foi de 56,04 anos, 19 desses pertenciam ao sexo feminino, 6 eram diabéticos, 3 tabagistas atuais e 8 ex tabagistas. Os resultados e frequências encontrados foram:

<b>RESULTADO ENMG</b>	<b>N (%)</b>
Mononeuropatia unilateral do nervo mediano	2 (5%)
Mononeuropatia bilateral dos nervos medianos	12 (32%)
Mononeuropatia bilateral dos nervos plantares	4 (11%)
Mononeuropatia bilateral dos nervos fibulares	1 (3%)
Mononeuropatia bilateral dos nervos tibiais	7 (18%)
Polineuropatia distal axonal	8 (21%)
Normal	4 (11%)

## DISCUSSÃO

Nossos dados foram colhidos a partir de pacientes que foram acometidos pela Febre Chikungunya no surto de 2016, em Pernambuco (Brasil). Identificamos um subgrupo que além de dor articular, queixa típica da FC, se queixava de parestesias, algumas consistente com dor neuropática. A presença de dor neuropática, esteve associada nesse estudo com características clínicas e psíquicas mais graves da Febre Chikungunya como, por exemplo, pior HAQ, pior domínio físico do SF-12, piores valores das EVAs e maior quantidade de articulações doloridas e edemaciadas ao exame físico, além disso, também houve associação com o domínio mental do SF12.

Estudos anteriores descreveram, em sua maioria, sintomas álgicos mais relacionados à artralgia crônica<sup>11,12</sup>. Em nosso estudo, embora a artralgia tenha sido um sintoma bastante frequente, os pacientes também relataram dor de diferente origem, como dormência, formigamento, queimação, sensação de choque elétrico e/ou agulhada, coceira, entre outros sintomas componentes da dor neuropática. Esta, atualmente, é definida pela Associação Internacional de estudo da dor (IASP) como uma dor causada por uma lesão ou doença do sistema somatossensorial<sup>17</sup>. Seu mecanismo ainda não é completamente compreendido, inclusive quando associados ao CHIKV.

Através de um estudo descritivo com 20 pacientes, foram encontrados os principais sítios de queixas neuropáticas, sendo os membros inferiores os mais afetados (48%), seguidos dos membros superiores (37%), dorso (7%) e cabeça/pescoço (7%)<sup>10</sup>. Essa distinção entre a localização da dor neuropática não fez parte do nosso estudo.

Cerca de quarenta por cento (n= 25) dos nossos pacientes possuíam DNP, diferente de outros autores que encontraram uma prevalência menor. Um estudo transversal realizado na Ilha Reunião, em junho de 2006, avaliou 106 pacientes e encontrou a prevalência de dor neuropática de 18,9%<sup>10</sup>. Outro estudo, envolvendo 300 pacientes acompanhados de dezembro de 2006 a abril de 2007 na Índia, encontrou uma prevalência de 16,3% para complicações neurológicas, destes, 14,3% possuíam dor neuropática periférica. Os outros 85,7% foram acometidos, principalmente, por encefalite (55,1%) e mielopatia (14,3%)<sup>18</sup>.

Em relação ao sexo mais acometido, foi encontrado uma proporção maior de mulheres com DNP (F/M= 52/10), no entanto, sem diferenças estatisticamente significativas. Em outro estudo de coorte, não foi possível comparar a proporção de cada sexo na dor neuropática periférica, pois as complicações neurológicas da FC avaliadas nesse estudo (encefalite, mielopatia, neuropatia periférica, mieloneuropatia e miopatia), foram todas agrupadas em uma mesma categoria. Assim, foi encontrado que 49 pacientes foram acometidos por alguma complicação dessa categoria, dos quais 42 eram homens e 7 eram mulheres<sup>18</sup>.

O estudo feito na Ilha da Reunião (França) mostrou a presença de associação entre o escore do valor do DN4 com um maior valor do BPI (questionário utilizado para avaliar, entre outros itens, a qualidade de vida do paciente com dor crônica)<sup>10</sup>. Este resultado foi semelhante ao que foi encontrado em nosso estudo, através das escalas visuais analógicas, resultados do SF12 (domínio físico e mental) e HAQ. Corroborando também ao que foi dito em um estudo italiano que avaliou a influência da dor neuropática na qualidade de vida em pacientes com Herpes Zóster<sup>19</sup>.

Além disso, estudos em Febre Chikungunya mostram, a curto e longo prazo, a incapacidade dos pacientes de continuar realizando as atividades da vida diária e de manter a sua qualidade de vida<sup>13</sup>. Em alguns estudos eles reportam, inclusive, o comportamento depressivo de alguns pacientes como consequência da FC<sup>20,21</sup>. No entanto, ainda não se sabe qual componente do quadro clínico dessa arbovirose foi responsável pelo quadro depressivo e pela redução da qualidade de vida.

Maiores valores do escore DN4 foram correlacionados com a insuficiência de vitamina D, podendo ser esta alteração, a responsável pela presença de correlação do DN4 também com maiores valores da escala visual analógica da fadiga. Tais resultados reforçam a importância dos achados inovadores desse trabalho visto que os trabalhos que avaliaram dor neuropática na FC não analisaram a presença de alterações laboratoriais.

A DNP que não responde aos analgésicos convencionais, responde melhor aos antidepressivos tricíclicos e aos anticonvulsivantes<sup>22</sup>. No entanto, em nosso trabalho, não foi visto melhores resultados com o uso de antineuropáticos (entre eles, os



antidepressivos tricíclicos e os anticonvulsivantes) quando comparado com os pacientes que não usaram durante o período de acompanhamento.

Este trabalho foi pioneiro em descrever os achados eletroneuromiográficos e correlacioná-los com a clínica dos pacientes acometidos com dor neuropática periférica decorrente da FC.

Como viés do nosso estudo podemos citar que só avaliamos pacientes com síndromes dolorosas que buscaram atendimento médico e, portanto, não conseguimos estimar a real prevalência de dor neuropática na Febre Chikungunya. Além disso, encontramos uma proporção maior de mulheres com DNP, embora seja conhecido que o sexo feminino procura mais o serviço médico do que o sexo masculino<sup>23,24</sup>.

## CONCLUSÃO

Conclui-se que a presença de dor neuropática, em qualquer fase da doença, foi associada com piores sintomas, tanto sintomas gerais e inespecíficos da fase aguda (febre, exantema, náuseas e vômitos, por exemplo), quanto alterações reumatológicas típicas da Febre Chikungunya como articulações doloridas e edemaciadas. Além disso, mostrou associação significativa com uma qualidade de vida mais baixa dos pacientes acometidos, devido aos seus danos psicológicos.

Diante dessa grande quantidade de achados relacionados a dor neuropática nos pacientes acometidos pela FC e da possibilidade de novos surtos, ressaltamos a importância de novos estudos nessa área, para elucidar questões ainda desconhecidas relacionado ao quadro clínico dessa arbovirose, bem como empregar um melhor e mais adequado planejamento para esses pacientes, com suporte clínico a longo prazo.

## AGRADECIMENTOS

Agradecimento especial para a Instituição Materno Infantil Prof. Fernando Figueira (IMIP) por tornar possível o vínculo dessa pesquisa ao Programa Institucional de Bolsas de Iniciação Científica, para os pacientes que concordaram participar desse estudo e para a equipe CHIKIMIP pela coleta dos dados e pela troca de conhecimento relacionado à área de pesquisa, estatística e atualização constante do quadro clínico e conduta da Febre Chikungunya (Laurindo Rocha Jr., Paulo Sampaio, Mariana Luna, Renan Mesel, Alice Liberato, Flora Vieira, Márcia Rolim, Weidson Borges).

## REFERÊNCIAS

1. Madariaga M, Ticona E, Resurrecion C. Chikungunya: bending over the Americas and the rest of the world. *Braz J Infect Dis* 2015.
2. Nunes MR, Faria NR, de Vasconcelos JM, Golding N, Kraemer MU, de Oliveira LF et al. Emergence and potential for spread of Chikungunya virus in Brazil. *BMC Med* 2015;13: 102
3. Saxena AA, Jawatkar J, Murthy JM, Rath A, Guruprasad H. Entrapment neuropathies in chikungunya arthritis: clinical and electrodiagnostic study. *Ann Indian Acad Neurol.* 2008;11(2):142.
4. CHATTERJEE S.N., CHAKRAVARTI S.K., MITRA A.C., SARKAR J.K.(1965a). Virological investigation of cases with neurological complications during the outbreak of haemorrhagic fever in Calcutta. *J. Indian Med. Assoc.* 45, 314-316.
5. Azevedo M, Coutinho M, Silva M, Arduini D, Lima J, Monteiro R et al . Neurologic manifestations in emerging arboviral diseases in Rio de Janeiro City, Brazil, 2015-2016. *Rev. Soc. Bras. Med. Trop.* [Internet]. 2018 June [cited 2018 Aug 15] ; 51( 3 ): 347-351.
6. Cerny T, Schwarz M, Schwarz U, Lemant J, Gérardin P, Keller E, The Range of Neurological Complications in Chikungunya Fever. *Neurocrit Care* (2017) 27: 447.
7. Santos JG, Brito JO, Andrade DC, Kaziyama VM, Ferreira KA, Souza I, et al. Translation to Portuguese and Validation of the Douleur Neuropathique 4 Questionnaire. *J. Pain.* 2010 May; 11 (5):484-90.
8. Spallone V, Morganti R, D'Amato C, Greco C, Cacciotti L, Marfia GA. Validation of DN4 as a screening tool for neuropathic pain in painful diabetic polyneuropathy. *Diabet Med.* 2012 May; 29 (5):578-85.
9. Bouhassira D, et al. Comparison of pain syndromes associated with nervous or somatic lesions and development of a new neuropathic pain diagnostic questionnaire (DN4). *Pain.* 2004 November; 114:29-36.
10. De Andrade DC, Jean S, Clavelou P, Dallel R, Bouhassira D. Chronic pain associated with the Chikungunya Fever: long lasting burden of an acute illness. *BMC Infect Dis.* 2010;10:31.
11. Ali Ou Alla S, Combe B. Arthritis after infection with Chikungunya virus. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2011;25 3: 337-46.
12. Yaseen HM, Simon F, Deparis X, Marimoutou C. Identification of initial severity determinants to predict arthritis after chikungunya infection in a cohort of French gendarmes. *BMC Musculoskelet Disord* 2014;15: 249.

13. Ramachandran V, Malaisamy M, Ponnaiah M, Kaliaperuaml K, Vadivoo S, Gupte MD. Impact of Chikungunya on health related quality of life Chennai, South India. *PLoS One* 2012;7 12: e51519.
14. Schilte C, Staikowsky F, Couderc T, Madec Y, Carpentier F, Kassab S et al. Chikungunya virus-associated long-term arthralgia: a 36-month prospective longitudinal study. *PLoS Negl Trop Dis* 2013;7 3: e2137.
15. Chopra A, Anuradha V, Lagoo-Joshi V, Kunjir V, Salvi S, Saluja M. Chikungunya virus aches and pains: an emerging challenge. *Arthritis Rheum* 2008;58 9: 2921-2.
16. Ministério da Saúde. Febre de Chikungunya: Manejo Clínico. In: *Transmissíveis. Brasil*. 2015
17. International Association for the Study of Pain. IASP Taxonomy. Washington, DC, USA: IASP; 2012.
18. Chandak NH, Kashyap RS, Kabra D, Karandikar P, Saha SS, Morey SH, Purohit HJ, Taori GM, Dagainawala HF. Neurological complications of Chikungunya virus infection. *Neurol India* 2009;57:177-80
19. Di Pietro A, Facciola A, Visalli G. Herpes zoster vaccine: a protection for the elderly. *Ann Ig* 2018; 30 (Suppl. 1): 23-27 doi:10.7416/ai.2018.2230.
20. Marimoutou, C, Ferraro J, Javelle E, Deparis X, Simon F. Chikungunya infection: self-reported rheumatic morbidity and impaired quality of life persist 6 years later. *Clinical Microbiology and Infection*, Volume 21, Issue 7, 688 – 693
21. Couturier E, Guillemin F, Mura M, Léon L, Virion J, Letort M et al. Impaired quality of life after chikungunya virus infection: a 2-year follow-up study, *Rheumatology*, Volume 51, Issue 7, 1 July 2012, Pages 1315–1322, <https://doi.org/10.1093/rheumatology/kes015>
22. Attal, N, Cruccu G, Haanpää M, Hansson P, Jensen T, Nurmikko T et al(2006), EFNS guidelines on pharmacological treatment of neuropathic pain. *European Journal of Neurology*, 13: 1153-1169. doi:10.1111/j.1468-1331.2006.01511.x
23. Figueiredo W. Assistência à saúde dos homens: um desafio para os serviços de atenção primária. *Ciênc Saúde Coletiva* 2005; 10:105-9.
24. Pinheiro RS, Viacava F, Travassos C, Brito AS. Gênero, morbidade, acesso e utilização de serviços de saúde no Brasil. *Ciênc Saúde Coletiva* 2002; 7:687-707.