

DESAFIOS E AVANÇOS NO MANEJO DO VÍRUS CHIKUNGUNYA: UMA REVISÃO DE LITERATURA SOBRE EPIDEMIOLOGIA, TRATAMENTO E VACINAS

CHALLENGES AND ADVANCES IN MANAGING CHIKUNGUNYA VIRUS: A LITERATURE REVIEW ON EPIDEMIOLOGY, TREATMENT AND VACCINES

Adilson Henrique Martins Fernandes¹

Milena Ribeiro Pinheiro Ferreira²

João Pedro Bueno de Almeida³

Pedro Ivo Geacomo de Oliveira⁴

RESUMO: **Objetivo:** Este artigo revisa a literatura sobre o vírus Chikungunya (CHIKV), focando na epidemiologia, manifestações clínicas, tratamento e desenvolvimento de vacinas. O objetivo é consolidar as informações atuais sobre o manejo da doença e explorar as perspectivas futuras para seu controle e prevenção. **Método:** Foi realizada uma revisão de literatura abrangente utilizando as bases de dados PubMed, Scopus e Scielo. Os termos de busca incluíram “Chikungunya virus”, “treatment of Chikungunya” e “Chikungunya vaccine”. Foram selecionados artigos revisados por pares publicados entre 2004 e 2024, que tratavam da epidemiologia, tratamento e desenvolvimento de vacinas para o CHIKV. Estudos fora do escopo foram excluídos. A análise dos dados envolveu a extração e síntese das principais informações para identificar tendências e lacunas na pesquisa. **Resultados:** A revisão revelou que o tratamento do CHIKV é sintomático, variando de acordo com a fase da doença: aguda, subaguda ou crônica. A vacina VLA1553, uma vacina viva atenuada, mostrou alta eficácia na indução de anticorpos protetores e um perfil de segurança comparável a vacinas já licenciadas. **Conclusão:** O vírus Chikungunya continua sendo um desafio significativo para a saúde pública, especialmente no Brasil. A VLA1553 apresenta uma solução promissora para a prevenção, embora a implementação exija superar desafios logísticos. A vigilância contínua e a pesquisa adicional são cruciais para validar a eficácia e segurança da vacina a longo prazo. Medidas rigorosas de controle de vetores e vigilância epidemiológica são fundamentais para prevenir surtos e mitigar o impacto da doença.

Palavras-chave: Chikungunya. Vacina. Epidemiologia.

¹ Acadêmico de Medicina, Faculdade de Ciências Médicas de Três Rios.

² Acadêmica de Medicina, Faculdade de Ciências Médicas de Três Rios - FCM/TR.

³ Acadêmico de Medicina, Faculdade de Ciências Médicas de Três Rios - FCM/TR.

⁴ Acadêmico de Medicina, Faculdade de Ciências Médicas de Três Rios - FCM/TR.

ABSTRACT: Objective: This article reviews the literature on Chikungunya virus (CHIKV), focusing on epidemiology, clinical manifestations, treatment, and vaccine development. The aim is to consolidate current information on disease management and explore future perspectives for its control and prevention. **Method:** A comprehensive literature review was conducted using the databases PubMed, Scopus, and Scielo. Search terms included “Chikungunya virus,” “treatment of Chikungunya,” and “Chikungunya vaccine.” Peer-reviewed articles published between 2004 and 2024, addressing epidemiology, treatment, and vaccine development for CHIKV, were selected. Out-of-scope studies were excluded. Data analysis involved extracting and synthesizing key information to identify trends and research gaps. **Results:** The review revealed that CHIKV treatment is symptomatic, varying according to the disease phase: acute, subacute, or chronic. The VLA1553 vaccine, a live attenuated vaccine, demonstrated high efficacy in inducing protective antibodies and a safety profile comparable to licensed vaccines. **Conclusion:** Chikungunya virus remains a significant public health challenge, especially in Brazil. The VLA1553 vaccine offers a promising solution for prevention, though implementation requires overcoming logistical challenges. Continuous surveillance and further research are crucial to validate the vaccine’s long-term efficacy and safety. Rigorous vector control measures and epidemiological surveillance are essential to prevent outbreaks and mitigate the disease's impact.

2806

Keywords: Chikungunya. Vaccine. Epidemiology.

INTRODUÇÃO

O vírus Chikungunya (CHIKV) é classificado como um Alphavirus RNA, de transmissão vetorial entre humanos pelos gêneros antropofílicos *Aedes aegypti* e *Ae. Albopictus*¹ a denominação *chikungunya* advém de uma palavra em Makonde que pode ser traduzida como “aquele que se curva” em referência as fortes dores nas articulações causadas pela doença, o CHIKV foi isolado pela primeira vez durante a epidemia ocorrida em 1952-1953². Em aproximadamente 80% dos casos a infecção por CHIKV é sintomática³, inicialmente apresenta geralmente uma febre de aguda, erupção cutânea e artralgias, podendo ou não ser acompanhada por manifestações como cefaleia, edema em articulações e manifestações oculares como conjuntivite¹ Os sintomas podem durar de alguns dias até anos e é dividido em três estágios: estágio agudo (até 21 dias), pós-agudo (de 21 dias até 03 meses) e estágio crônico (mais de 03 meses); onde o primeiro e terceiro estágio não são observados em todos os pacientes, não

há tratamento antiviral, portanto o seu tratamento é sintomático, a taxa de mortalidade do CHIKV varia em torno de 0,01% a 0,1%³.

No Brasil, o primeiro caso autóctone registrado do CHIKV ocorreu no município de Oiapoque, no estado do Amapá, em 13 setembro de 2013, sete dias depois outro caso foi confirmado no município de Feira de Santana, na Bahia, um ano após a prevalência do primeiro caso confirmado foram detectados outros 682 casos no país¹.

De acordo com dados obtidos pelo Ministério da Saúde, no Brasil em 2023 foram registrados 248.193 casos prováveis de CHIKV, a prevalência da doença em níveis elevados desde 2013 demonstra a fragilidade da realidade brasileira, que favoreceu a implantação e expansão do vírus⁴.

Atualmente, devido as constantes epidemias presentes desde 2004, podemos perceber um elevado número de pesquisas e interesse acadêmico que envolvem a epidemiologia do CHIKV⁵⁻⁷. Um aspecto relevante a se destacar é a importância do desenvolvimento de vacinas que podem ser um fator determinante no controle do CHIKV⁸ e de novas tecnologias que podem contribuir de maneira eficaz na prevenção do CHIKV, como por exemplo, o estudo de métodos alternativos para o controle das arboviroses⁹.

Tendo em vista que o Brasil é um país de proporções continentais, há uma dificuldade ainda maior para controlar os vetores das arboviroses, difundir informações para a população e para profissionais da área de saúde, tanto em áreas urbanas quanto rurais. Em consequência destas dificuldades os surtos são recorrentes resultando em grandes prejuízos econômicos e sociais.

2807

MÉTODOS

A revisão de literatura sobre o vírus Chikungunya (CHIKV) foi conduzida utilizando uma abordagem sistemática para identificar e analisar estudos relevantes sobre a epidemiologia, manifestações clínicas, tratamento e desenvolvimento de vacinas para o CHIKV. A estratégia de busca foi realizada nas bases de dados PubMed, Scopus e Web of Science. Os termos de busca utilizados foram “Chikungunya virus”, “CHIKV”, “treatment of Chikungunya”, “Chikungunya vaccine” e “epidemiology of Chikungunya”.

Os critérios de inclusão foram definidos para incluir publicações que abordassem os temas de interesse e fossem publicadas entre 2004 e 2024. Foram incluídos artigos clínicos,

protocolos, revisões sistemáticas e ensaios clínicos que apresentassem dados relevantes sobre o CHIKV.

As informações extraídas incluíram dados epidemiológicos, características clínicas, abordagens de tratamento e resultados de pesquisas sobre vacinas. A análise focou na identificação de tendências, lacunas na pesquisa e avanços significativos no desenvolvimento de vacinas. A revisão combinou evidências qualitativas e quantitativas para sintetizar os principais achados dos estudos incluídos, comparando os dados encontrados e discutindo suas implicações para a prática clínica e a pesquisa futura.

DISCUSSÃO TRATAMENTO DO CHIKV

A apresentação clínica do CHIKV é semelhante à DENV e Zika; no entanto, em contraste com estas outras doenças, a maioria das pessoas infectadas com CHIKV são sintomáticas, de acordo com estudos realizados, não há um tratamento antiviral específico do CHIKV. Logo, este deve ser adequado aos sintomas do paciente¹⁰.

Tendo em vista as diretrizes do manejo clínico do CHIKV, desenvolvidas pelo Ministério da Saúde, com o objetivo de orientar os profissionais de saúde no Brasil¹¹: o tratamento do paciente com suspeita de CHIKV é diferenciado de acordo com a fase da doença: aguda, subaguda ou crônica. A triagem com classificação de risco deve ser implantada nos diferentes níveis de atenção, para facilitar o fluxo adequado dos pacientes durante um surto. Com isto, o sistema de acolhimento deve estar atento a identificação da presença dos sinais de gravidade, dos fatores de internação e dos grupos de risco. Além disso, o diagnóstico diferencial de DENV, Malária e de outras doenças se faz necessário, apresentado sinais de gravidades da doença pode-se exigir o encaminhamento a unidades referência. Ainda de acordo com o documento do Ministério da Saúde, a Fase aguda (até 21 dias) é caracterizada, principalmente, por febre de início súbito e surgimento de intensa poliartralgia (dor poliarticular) geralmente acompanhando por dores nas costas, nesta fase é contraindicado a utilização de anti-inflamatórios não esteroidais (AINES). Na fase subaguda (de 21 dias até 03 meses) a febre normalmente desaparece, pode haver persistência ou agravamento da artralgia (dor articular), o comprometimento articular costuma ser seguido por um edema de intensidade variável. Após a fase subaguda, alguns pacientes poderão persistir nos sintomas principalmente dor articular, músculo esquelética e neuropática, sendo está classificada como a fase crônica (mais de 03

meses) da doença, ademais alguns pacientes poderão evoluir com atroparia destrutiva semelhante à artrite psoriática¹¹.

No que se refere a dor aguda e crônica, se faz necessário um tratamento efetivo para controlar este sintoma como principal objetivo a redução da fase clínica da doença. Para o manejo clínico da dor é proposto uma escala visual analógica (EVA) de 0 a 10 indicada pelo paciente, onde 0 a 3 indica dor leve, de 4 a 7 moderada e de 8 a 10 intensa. Na fase aguda são indicados analgésicos, e no caso do diagnóstico de dor neuropática é recomendado o uso de medicamentos anticonvulsivos e antidepressivos. Na fase subaguda são indicados corticosteroides devido aos seus efeitos anti-inflamatórios em doses baixas. Na fase crônica são indicados Hidroxicloroquina, sulfassalazina ou metotrexato, devido aos efeitos adversos dessas medicações é necessário acompanhamento clínico e o atendimento se faz necessário em unidades de referência. Recomenda-se como tratamento não farmacológico a fisioterapia nos três estágios da CHIKV, além da importância do apoio psicológico em todas as fases da doença¹².

DESENVOLVIMENTO DE VACINAS E NOVAS PERSPECTIVAS

No que se refere ao desenvolvimento de vacinas pesquisadas são desenvolvidas desde a década de 70^(8,13) e grande parte vem sendo desenvolvida nos últimos 10 anos⁸.

2809

A mais promissora é a VLA1553 é uma vacina viva atenuada desenvolvida pelo Instituto Butantan em parceria com a farmacêutica Valneva Áustria GmbH⁽¹⁴⁾. A vacina VLA1553, uma vacina viva atenuada contra o vírus Chikungunya, tem mostrado resultados promissores em estudos clínicos realizados em diferentes faixas etárias e contextos. Em um ensaio clínico de fase 3 conduzido entre setembro de 2020 e abril de 2021, 4128 participantes foram randomizados para receber a VLA1553 ou um placebo em 43 centros de pesquisa nos EUA. Este estudo demonstrou que a vacina induziu níveis protetores de anticorpos neutralizantes contra o vírus Chikungunya em 98,9% dos participantes vacinados 28 dias após a imunização, conforme evidenciado pelos títulos de μ PRNT₅₀ de pelo menos 150. O perfil de segurança da VLA1553 foi comparável ao de vacinas já licenciadas, com eventos adversos graves registrados em 1,5% dos participantes que receberam a vacina, contra 0,8% no grupo placebo. Dentre esses eventos, apenas dois foram considerados possivelmente relacionados à vacina (uma mialgia leve e uma síndrome de secreção inadequada do hormônio antidiurético), ambos resolvidos sem complicações adicionais. Esses dados reforçam a eficácia e a segurança da VLA1553 em adultos e sugerem um excelente perfil para a prevenção da doença causada pelo vírus Chikungunya¹⁴.

Adicionalmente, a eficácia e segurança da VLA1553 foram avaliadas em um estudo focado em adolescentes de 12 a menos de 18 anos no Brasil. Este estudo incluiu 500 participantes, distribuídos entre áreas endêmicas e não endêmicas para Chikungunya. Os adolescentes foram randomizados para receber a vacina ou um placebo em um ensaio duplo-cego. Os resultados indicaram que a VLA1553 foi bem tolerada, com efeitos colaterais predominantemente leves a moderados, como dor no local da injeção, febre e fadiga, comuns em vacinas. A imunogenicidade da vacina foi robusta, com a maioria dos adolescentes demonstrando níveis protetores de anticorpos neutralizantes, indicando que a vacina oferece proteção eficaz tanto para indivíduos soronegativos quanto para soropositivos. Com a aprovação da vacina pela FDA em novembro de 2023, há uma expectativa positiva quanto à sua implementação em programas de vacinação, especialmente em regiões endêmicas. Contudo, o estudo apresentou limitações, como o número relativamente pequeno de participantes e a duração do acompanhamento restrita a 28 dias, o que pode não capturar eventos adversos raros ou efeitos de longo prazo. A continuidade da pesquisa e a vigilância pós-comercialização serão essenciais para validar a segurança e eficácia da VLA1553 em uma população mais ampla¹⁵.

CONCLUSÃO

2810

A Chikungunya continua a ser um desafio significativo para a saúde pública em países tropicais, como o Brasil, onde a prevalência dos vetores *Ae. aegypti* e *Ae. albopictus* favorece a disseminação do vírus. A recente pesquisa sobre a vacina VLA1553, uma vacina viva atenuada desenvolvida para combater a Chikungunya, revela avanços importantes na luta contra a doença. O ensaio clínico de fase 3 demonstrou que a VLA1553 é segura e eficaz em diferentes faixas etárias, com uma resposta imunológica robusta e boa tolerância entre os participantes. Esses resultados destacam o potencial da vacina para reduzir a incidência de Chikungunya e melhorar a saúde pública.

No entanto, a vacina VLA1553 ainda não está disponível para distribuição, e seu desenvolvimento e produção enfrentam desafios consideráveis. A implementação da vacina requer uma infraestrutura adequada e estratégias logísticas para garantir a entrega e administração eficazes. Além disso, a vigilância contínua e o monitoramento pós-comercialização são essenciais para garantir a eficácia e segurança da vacina a longo prazo. Enquanto isso, a manutenção de medidas rigorosas de vigilância entomo-epidemiológica e controle de vetores é crucial para prevenir surtos e mitigar o impacto da doença. Portanto,

embora a VLA1553 ofereça uma perspectiva promissora, é fundamental continuar investindo em estratégias de saúde pública e controle de vetores para enfrentar a Chikungunya de forma abrangente e eficaz

REFERÊNCIAS

1. 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
2. Robinson MC. An epidemic of virus disease in Southern Province, Tanganyika Territory, in 1952–53. I. Clinical features. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 1955;49:28–32
3. Simon F, Javelle E, Cabie A, Bouquillard E, Troisgros O, Gentile G, et al. French guidelines for the management of chikungunya (acute and persistent presentations). 2014 *Médecine et Maladies Infectieuses.* 2015; 45:243–263
4. TabNet Win32 3.0: Febre de Chikungunya - Notificações registradas no Sistema de Informação de Agravos de Notificação – Brasil 2024 Available from: <http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/tabcgi.exe?sinannet/cnv/chikunbr.def> Accessed May 29 ,2024
5. Vu DM, Jungkind D, Angelle Desiree LaBeaud. Chikungunya Virus. *Clin Lab Med.* 2017;37(2):371-382.
6. Nsoesie EO, Kraemer MU, Golding N, Pigott DM, Brady OJ, Moyes CL, et al. Global distribution and environmental suitability for chikungunya virus, 1952 to 2015. *Euro Surveill.* 2016; 19: 21(20)
7. Petersen LR, Powers AM. Chikungunya: epidemiology. 2016;5:F1000
8. Rezza G, Weaver SC. Chikungunya as a paradigm for emerging viral diseases: Evaluating disease impact and hurdles to vaccine development. *PLoS Negl Trop Dis.* 2019; 17: 13
9. Achee NL, Grieco JP, Vatandoost H, Seixas G, Pinto J, Ching-Ng L, et al. Alternative strategies for mosquito-borne arbovirus control. *PLoS Negl Trop Dis.* 2019;13(1)
10. Patterson J, Sammon M, Garg M. Dengue, Zika and Chikungunya: Emerging Arboviruses in the New World. *West J Emerg Med.* 2016 Nov;17(6):671-679.
11. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Febre de Chikungunya manejo clínico. Brasília: Ministério da Saúde; 2017. Available from: http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/chikungunya_manejo_clinico.pdf Accessed May 29 ,2024
12. Brito CAA, Sohsten Ana KAA, Leitão CCS, Brito RCCM, Valadares LDA, Fonte CAM et al . Pharmacologic management of pain in patients with Chikungunya: a guideline. *Rev. Soc. Bras. Med. Trop.* 2016; 49(6): 668-679.
13. Powers AM. Vaccine and Therapeutic Options To Control Chikungunya Virus. *Clin Microbiol Rev.* 2017 Dec 13;31
14. Schneider M, Narciso-Abraham M, Hadl S, McMahon R, Toepfer S, Fuchs U, Hochreiter R, Bitzer A et al,. Safety and immunogenicity of a single-shot live-attenuated chikungunya vaccine: a double-blind, multicentre, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet.* 2023 Jun 24;401(10394):2138-2147. doi: 10.1016/S0140-6736(23)00641-4. Epub 2023 Jun 12

15. Buerger, Vera, Safety and immunogenicity of a live-attenuated chikungunya virus vaccine in endemic areas of Brazil: interim results of a double-blind, randomised, placebo-controlled phase 3 trial in adolescents. *The Lancet Infectious Diseases*, Volume 0, Issue 0