

# Paciente com Chikungunya evoluindo com Síndrome de Angústia Respiratória do Adulto grave

## Chikungunya evolving with SRDA Chikungunya patient progressing to severe Adult Respiratory Distress Syndrome

Nathália Ferreira Palomo Valle<sup>1</sup>, Anna Luiza Soares Young<sup>1</sup>, Luíza Simão Sarmiento Alexandre<sup>2</sup>, Marciano Viana Paes<sup>3</sup>, José Ramos Glória<sup>4</sup>, Natália Gedeão Salomão<sup>3</sup>, Luíz José de Souza<sup>1</sup>

### RESUMO

**Objetivo:** Demonstrar casos de Chikungunya cujos paciente evoluíram com Síndrome da Angústia Respiratória do Adulto. **Métodos:** Estudo descritivo e documental cuja a amostra foi composta por pacientes internados em um hospital no município de Campos dos Goytacazes, diagnosticados com sorologia IgM positiva para febre do vírus Chikungunya, que evoluíram para Síndrome da Angústia Respiratória do Adulto. Foram feitas análises de prontuários e de imagens radiológicas, além de revisão de literatura. **Resultados:** Foram incluídos três pacientes no estudo, sendo que um evoluiu ao óbito e os outros dois obtiveram recuperação de suas funções após o quadro agudo da doença. **Conclusão:** A Chikungunya é uma doença recente em território nacional, com possível evolução para quadros graves, especialmente em sua fase aguda. Por essa razão, estudos aprofundados são necessários para maior conhecimento e entendimento da patologia e de suas factíveis complicações.

**Descritores:** Febre de Chikungunya; Síndrome do desconforto respiratório do adulto; Relato de casos.

### ABSTRACT

**Objective:** To report cases of Chikungunya that progressed with Acute Respiratory Distress Syndrome. **Methods:** This is a descriptive and documental study, the sample of which consisted of patients who were hospitalized, in the city of Campos dos Goytacazes, diagnosed with positive IgM serology for Chikungunya fever, which progressed to Acute Respiratory Distress Syndrome. Medical records and radiological images were analyzed, and literature reviewed. **Results:** Three patients were included in the study, with one of them progressing to death, and the other two having their functions recovered after acute illness. **Conclusion:** Chikungunya is a recent disease in the national territory, with possible progression to severe conditions, especially on its acute phase. For this reason, in-depth studies are necessary for a better knowledge and understanding of the pathology and its likely complications.

**Keywords:** Chikungunya fever; Respiratory distress syndrome, adult; Case reports.

### INTRODUÇÃO

O Chikungunya é um vírus RNA do gênero *alphavirus*, transmitido pela picada da fêmea dos mosquitos *Aedes aegypti* e *Aedes albopictus*, os mesmos vetores envolvidos na transmissão do vírus da dengue. A arbovirose

é caracterizada como doença febril aguda, de duração relativa e letalidade ainda desconhecida. Em 2014, foi identificada a primeira epidemia de Chikungunya no Brasil e, desde então, outros episódios vêm alarmando a saúde pública e a sociedade médica. De caráter sazo-

<sup>1</sup> Faculdade de Medicina de Campos, Campos dos Goytacazes, RJ, Brasil.

<sup>2</sup> Universidade Federal de São Paulo, São Paulo, SP, Brasil.

<sup>3</sup> Instituto Oswaldo Cruz, Fundação Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro, RJ, Brasil.

<sup>4</sup> Centro de Referência de Doenças Imuno-infecciosas, Campos dos Goytacazes, RJ, Brasil.

**Data de submissão:** 28/05/2019. **Data de aceite:** 31/05/2019.

**Fontes de auxílio à pesquisa:** não há. **Conflito de interesse:** não há.

**Autor correspondente:** Nathália Ferreira Palomo Valle. Rua Doutor Siqueira, 163 – Parque Tamandaré – CEP: 28030-131 – Campos dos Goytacazes, RJ, Brasil.

Tel: (22) 99893-5317 – E-mail: nathalia\_fpv@hotmail.com

nal e acometendo diferentes regiões, a Chikungunya, no período de janeiro de 2016 a outubro de 2018, totalizou aproximadamente 542.714 mil casos confirmados em território brasileiro. No município de Campos dos Goytacazes, no ano de 2018, foram 7.850 casos, sendo que três destes evoluíram à Síndrome da Angústia Respiratória do Adulto (SDRA).<sup>(1,2)</sup>

A transmissão se dá pela picada da fêmea infectada. Com a contaminação do indivíduo, o vírus atinge o tecido subjacente, até chegar na corrente sanguínea e, por via hematogênica, atinge os órgãos-alvo: fígado, músculo e órgãos linfoides. Neste estágio da infecção, ocorre intensa replicação viral, com infiltrado de células mononucleares, como os macrófagos. A partir desse momento, os sintomas podem intensificar, caracterizando o quadro típico de Chikungunya, após período de incubação de 10 a 12 dias depois da picada.<sup>(1,3)</sup>

A doença pode se manifestar de forma subclínica ou assintomática. Quando sintomática, pode ser dividida em três fases: aguda, subaguda e crônica. A fase aguda dura, em média, 7 dias e apresenta os sinais e sintomas clássicos, como artralgia, febre e exantema. A fase subaguda começa em torno do 14º dia de evolução; nesse momento, a artralgia é intensa, podendo estar acompanhada de rigidez matinal e edema periarticular. Em seguida, existe a fase crônica, quando a poliartalgia é mantida, podendo variar entre momentos assintomáticos e recidivas.<sup>(4,5)</sup>

Os mediadores inflamatórios estão presentes em todas as fases da infecção da Chikungunya, produzindo citocinas, quimiocinas e inflamação local, especialmente nas articulações.<sup>(6)</sup>

As manifestações clínicas variam de acordo com cada fase da infecção, idade, sexo e comorbidades associadas. Durante a fase aguda, a diversidade dos sintomas é maior, podendo apresentar sinais que não são característicos da doença. Podem ocorrer alterações oftalmológicas, lifonodomegalias, cefaleia, dor retro-orbitária, entre outros. As complicações mais graves da doença são pouco encontradas, mas, quando presentes, incluem hepatite tóxica, hemorragia, SDRA, pneumonia e até mesmo o óbito.<sup>(4,5)</sup>

A SDRA é o espectro mais grave da lesão pulmonar aguda, caracterizada patologicamente por um dano alveolar difuso e, fisiopatologicamente, pelo desenvolvimento de edema pulmonar não cardiogênico, devido ao aumento da permeabilidade da membrana alvéolo-capilar pulmonar. A clínica é caracterizada por insuficiência respiratória hipoxêmica e infiltrado pulmonar bilateral em radiografia de tórax em pacientes com fatores de risco pulmonares e/ou extrapulmonares. Para o diagnóstico da SDRA, é necessária a atenção dos médicos às

queixas dos pacientes, em relação aos sinais causados pela doença e aos fatores de risco para seu desenvolvimento. Após a suspeita clínica da SDRA, são necessárias a radiografia de tórax e/ou a tomografia computadorizada de tórax, assim como a oximetria de pulso e a gasometria arterial, para sua confirmação diagnóstica.<sup>(7)</sup>

A associação entre Chikungunya e SDRA ainda não foi bem esclarecida, sem relatos publicados em território nacional e internacional.

O diagnóstico laboratorial de Chikungunya pode ser feito por três métodos: testes sorológicos, isolamento do vírus e técnicas moleculares de detecção do RNA genômico viral. A sorologia por ELISA é o método mais usado para confirmação de infecção ativa/recente pelo vírus Chikungunya, sendo a principal técnica para identificação de anticorpos específicos. Os anticorpos IgM podem ser detectados a partir do segundo dia de evolução dos sintomas e os anticorpos IgG, a partir do sexto dia.<sup>(8,9)</sup>

Os sintomas iniciais da Chikungunya também podem ser encontrados em outras infecções e em doenças reumatológicas, fazendo-se necessário um diagnóstico diferencial. As patologias reumatológicas, como febre reumática, artrite séptica e outras, que cursam com febre e artralgia, devem ser levadas em consideração. Outras infecções virais, como dengue, adenovírus e parvovírus B19, também fazem parte do diagnóstico diferencial.<sup>(8-10)</sup>

Atualmente, a Chikungunya não possuiu tratamento específico antiviral ou vacina preventiva. O tratamento é de suporte, com hidratação, analgesia e repouso, objetivando controlar a dor, cessar a febre, evitar o edema e restringir a cronicidade dos sintomas. O controle da dor é o grande desafio em pacientes com Chikungunya, sendo a conduta feita de acordo com a fase da doença e individualizada para cada paciente. Antes do tratamento medicamentoso é importante realizar exames laboratoriais para traçar a conduta mais adequada. Na fase aguda, podem ser utilizados analgésicos, como dipirona ou o paracetamol. Pode-se lançar mão ainda dos opioides, de acordo com a intensidade da dor do paciente. Os anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs) não devem ser prescritos nessa fase, pelo risco de sangramento e complicações renais. Na fase subaguda, pode-se fazer uso dos AINEs e, se necessário, outros medicamentos para auxiliar na melhora da dor, como os antidepressivos. Nessa fase, pode-se iniciar o corticoide oral, em dose anti-inflamatória, sendo a droga padrão-ouro para melhora dos sintomas. Na fase crônica, deve ser mantido o uso do corticoide, e, se houver necessidade, associar com o antimalárico, que tem ação antiviral e no controle da artralgia.<sup>(4,11,12)</sup>

## MÉTODOS

Estudo descritivo e documental realizado a partir da análise de prontuários, imagens radiológicas e revisão de literatura no período de julho de 2018 a setembro de 2018.

Foram incluídos três pacientes com diagnóstico de sorologia positiva para anticorpos IgM de Chikungunya (*kit* EUROIMMUN). Os três casos evoluíram com SDRA durante a internação hospitalar, diagnosticada por meio do quadro clínico, de imagens radiológicas (raio X e tomografia computadorizada em um dos casos), gasometria arterial e oximetria de pulso. Além disso, foi realizada biópsia cutânea em uma das pacientes.

Foram incluídas duas pacientes do sexo feminino, uma com 26 anos e outra com 46 anos; e um paciente do sexo masculino, com 42 anos. Os pacientes avaliados obtiveram seu primeiro atendimento no Centro de Referência de Doenças Imuno-infecciosas (CRDI), onde foram internados e encaminhados ao Hospital Plantadores de Cana (HPC), permanecendo na enfermaria de Clínica Médica. Em seguida, os três pacientes foram redirecionados para a unidade de terapia intensiva (UTI), após a descompensação do quadro inicial.

## RESULTADOS

Todos os pacientes estudados apresentavam sintomatologia sugestiva de Chikungunya, com poliartralgia, febre alta, náuseas e prostração nos primeiros dias de doença. Todos evoluíram com SDRA ainda na fase aguda (até 7 dias), e os sinais e sintomas incluíam dispneia, anorexia, dificuldade na deambulação, taquidispneia, fala entrecortada, taquicardia e baixa saturação de oxigênio (que variou entre 85% e 78%). À ausculta respiratória, foram identificados roncosp difusos e estertores crepitantes bibasais no momento da descompensação. Os pacientes foram encaminhados à UTI na mesma unidade hospitalar, onde foram submetidos, a princípio, à macronebulização com oxigênio úmido, além de terem sido solicitados novos exames radiológicos e de gasometria arterial. A partir do raio X de tórax, foi constatado infiltrado intersticial bilateral difuso. A gasometria arterial colhida ainda em ar ambiente evidenciava acidose metabólica compensada, hipoxemia e pressão parcial de oxigênio/fração inspirada de oxigênio ( $PaO_2/FiO_2$ ), que variou entre 143 e 138mmHg. Em seguida, na UTI, foi realizada ventilação mecânica não invasiva (VNI), tendo sido implementado esquema triplice, com antibioticoterapia e antiviral (piperacilina + tazobactam; claritromicina; oseltamivir) para todos os pacientes do estudo.

No paciente do sexo masculino, foi realizada uma Tomografia Computadorizada de tórax no momento

do desconforto respiratório (Figura 1), que permitiu a observação de derrame pleural bilateral, espessamento de paredes brônquicas e de alguns septos interlobulares, além de consolidações basais bilaterais, associadas à opacidade em vidro fosco esparsas e estrias parenquimatosas.

Nas duas pacientes do sexo feminino, foi realizada radiografia de tórax (Figura 2), que permitiu a observação de hipotransparência difusa. A imagem foi comparada com o raio X no momento da internação e com o raio X feito após o tratamento na UTI, caracterizando o quadro de SDRA juntamente dos sinais clínicos, exame físico e gasometria arterial.



**Figura 1.** Tomografia computadorizada de tórax com espessamento das paredes brônquicas e consolidações basais bilaterais, associadas a opacidades em vidro fosco esparsas e estrias parenquimatosas.



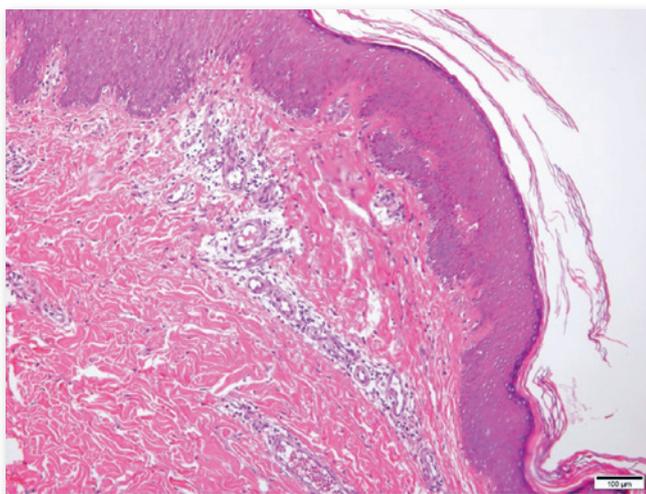
**Figura 2.** Raio X de tórax em anteroposterior com infiltrados pulmonares difusos.

A paciente de 40 anos foi a óbito no mesmo dia da internação na UTI, durante o tratamento para da SDRA. Após a tentativa de VNI, a paciente ainda se mostrava taquidispneica, sudoreica, agitada e taquicárdica. Optou-se pela intubação orotraqueal e sedação. Em seguida, foi prescrito tratamento com aminas vasoativas, cateter vesical de demora, antibioticoterapia de largo espectro e suporte intensivo. Após 11 horas do início do desconforto, optou-se pela transfusão de hemoderivados. Após 12 horas, a paciente evoluiu com parada cardiorrespiratória por assistolia, sem sucesso com as manobras de ressuscitação.

Os dois outros pacientes responderam bem ao tratamento e retornaram à enfermaria, com acompanhamento ambulatorial após estabilização do quadro. A paciente mais jovem, do sexo feminino, foi submetida à biópsia cutânea da lesão eritematodescamativa no dorso para a análise histopatológica (Figuras 3 e 4).



**Figura 3.** Lesão em região dorsal de base eritematosa com contornos irregulares e escamativa.



**Figura 4.** Histopatológico revela camada córnea ortoceratótica, infiltrado inflamatório perivascular superficial constituído por linfócitos, macrófagos e mastócitos.

Os achados foram descritos como camada córnea ortoceratótica e infiltrado inflamatório perivascular superficial, constituído por linfócitos, macrófagos e mastócitos.

## DISCUSSÃO

As manifestações atípicas durante a infecção por Chikungunya podem surgir por efeito direto do vírus, pela resposta imune frente ao vírus ou por toxicidade das drogas (sendo os AINEs os maiores exemplos). As formas graves da infecção pelo vírus da Chikungunya acometem com maior frequência pacientes idosos (maiores de 65 anos) e com comorbidades associadas.

Os maiores riscos de descompensação da doença e o surgimento de sinais de alarme ocorrem durante a primeira semana, ou seja, fase aguda. A SDRA é um quadro de insuficiência respiratória aguda, devido à intensa resposta inflamatória pulmonar, que ocorre frente a agentes agressores diversos. Ela é a principal complicação respiratória da Chikungunya. Apesar dessa estatística, a associação entre as patologias ainda foi pouco explorada no país.

A SDRA cursa com dano pulmonar inflamatório difuso e de rápida evolução, com aumento da permeabilidade capilar e formação de edema pulmonar, que resulta em diminuição da complacência e perda do tecido pulmonar aerado, aumentando o espaço morto fisiológico.

Sua fisiopatologia pode ser dividida em três fases: exsudativa, proliferativa e fibrótica. Ocorre destruição das camadas alveolares, com preenchimento do interstício e dos alvéolos com plasma e proteínas. A primeira fase é caracterizada por alteração do tônus vascular pulmonar, evoluindo com hipertensão pulmonar e disfunção ventricular direita. Na fase proliferativa, há tentativa de reparo, com restauração das celulares alveolares, normalização do tônus vasomotor e redução da pressão arterial pulmonar, levado à melhora da oxigenação. Na última fase, acontece fibrose intersticial e alveolar, com alterações císticas.

Os três casos estudados são de pacientes fora da idade esperada para descompensação, menores de 65 anos, sem nenhuma comorbidade associada, ou intoxicação por anti-inflamatórios não esteroidais. Por essa razão, ainda são necessários estudos a fim de caracterizar o perfil epidemiológico e identificar aspectos que possam contribuir para ocorrência de complicações da fase aguda da Chikungunya, nas formas mais diversas da doença.

## CONCLUSÃO

A Chikungunya é uma arbovirose nova em território brasileiro, e suas possíveis complicações ainda estão

sendo identificadas e estudadas. A fase aguda da doença é o momento mais crítico e provável de ocorrerem os sintomas de descompensação. A associação da Chikungunya com a SDRA foi ainda pouco explorada e, por isso, são necessários estudos mais aprofundados para se obter maior conhecimento e aperfeiçoamento dos profissionais da saúde. Ressalta-se a importância do acompanhamento diário durante a fase aguda, com orientações e medicações adequadas, e, se necessária, internação hospitalar, com objetivo de reduzir a morbimortalidade dos pacientes diagnosticados.

## REFERÊNCIAS

1. Thiberville SD, Moyen N, Dupuis-Maguiraga L, Nougaiere A, Gould EA, Roques P, de Lamballerie X. Chikungunya fever: epidemiology, clinical syndrome, pathogenesis and therapy. *Antiviral Res.* 2013; 99(3):345-70.
2. Rezza G, Nicoletti L, Angelini R, Romi R, Finarelli AC, Panning M, Cordioli P, Fortuna C, Boros S, Magurano F, Silvi G, Angelini P, Dottori M, Ciufolini MG, Majori GC, Cassone A; CHIKV study group. Infection with chikungunya virus in Italy: an outbreak in a temperate region. *Lancet.* 2007;370(9602):1840-63.
3. Kholer LIA, Azevedo J, Lima MA, Marinho RA, Souza LJ. Perfil epidemiológico dos pacientes com evolução subaguda e crônica de infecção por Chikungunya. *Rev Soc Bras Clín Méd.* 2018; 16(1):13-7.
4. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Chikungunya: Manejo Clínico [Internet]. 2a ed. Brasília: Ministério da Saúde; 2017. [citado 2019 Jan 21]. Disponível em: <http://portal.arquivos.saude.gov.br/images/pdf/2016/dezembro/25/chikungunya-novo-protocolo.pdf>
5. Koga RC. Aspectos clínicos e sorológicos de indivíduos com sinais e sintomas de febre chikungunya [dissertação]. Goiânia: Pontifícia Universidade Católica de Goiás; 2017.
6. Macedo B de G. Avaliação das respostas de células T reguladoras (Treg) em fases aguda e crônica da Chikungunya em humanos [conclusão de curso]. João Pessoa: Universidade Federal da Paraíba; 2018.
7. Galhardo FP. Síndrome do Desconforto Respiratório Agudo [tese]. Ribeirão Preto: Universidade de São Paulo; 2003.
8. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Chikungunya: Manejo Clínico. Brasília, DF: Ministério da Saúde; 2017.
9. Marques CD, Duarte AL, Ranzolin A, Dantas AT, Cavalcanti NG, Gonçalves RS, et al. Recommendations of the Brazilian Society of Rheumatology for the diagnosis and treatment of chikungunya fever. Part 2 - Treatment. *Rev Bras Reumatol Engl Ed.* 2017;57 Suppl2:438-51.
10. Brito CA, Sohsten AK, Leitão CC, Brito RC, Valadares LD, Fonte CA, et al. Pharmacologic management of pain in patients with Chikungunya: a guideline. *Rev Soc Bras Med Trop.* 2016;49(6):668-79.
11. Azevedo Rdo S, Oliveira CS, Vasconcelos PF. Chikungunya risk for Brazil. *Rev Saude Publica.* 2015;49:58.
12. Castro AP, Lima RA, Nascimento JS. Chikungunya: a visão clínica de dor. *Rev Dor.* 2016;17(4):299-302.