

# Patologia das Doenças 2

Yvanna Carla de Souza Salgado  
(Organizadora)



 **Atena**  
Editora

Ano 2018

**Yvanna Carla de Souza Salgado**

(Organizadora)

# **Patologia das Doenças**

## **2**

Atena Editora  
2018

2018 by Atena Editora

Copyright © da Atena Editora

Editora Chefe: Profª Drª Antonella Carvalho de Oliveira

Diagramação e Edição de Arte: Geraldo Alves e Natália Sandrini

Revisão: Os autores

#### Conselho Editorial

- Prof. Dr. Alan Mario Zuffo – Universidade Federal de Mato Grosso do Sul  
Prof. Dr. Álvaro Augusto de Borba Barreto – Universidade Federal de Pelotas  
Prof. Dr. Antonio Carlos Frasson – Universidade Tecnológica Federal do Paraná  
Prof. Dr. Antonio Isidro-Filho – Universidade de Brasília  
Profª Drª Cristina Gaio – Universidade de Lisboa  
Prof. Dr. Constantino Ribeiro de Oliveira Junior – Universidade Estadual de Ponta Grossa  
Profª Drª Daiane Garabeli Trojan – Universidade Norte do Paraná  
Prof. Dr. Darllan Collins da Cunha e Silva – Universidade Estadual Paulista  
Profª Drª Deusilene Souza Vieira Dall’Acqua – Universidade Federal de Rondônia  
Prof. Dr. Eloi Rufato Junior – Universidade Tecnológica Federal do Paraná  
Prof. Dr. Fábio Steiner – Universidade Estadual de Mato Grosso do Sul  
Prof. Dr. Gianfábio Pimentel Franco – Universidade Federal de Santa Maria  
Prof. Dr. Gilmei Fleck – Universidade Estadual do Oeste do Paraná  
Profª Drª Girlene Santos de Souza – Universidade Federal do Recôncavo da Bahia  
Profª Drª Ivone Goulart Lopes – Istituto Internazionele delle Figlie de Maria Ausiliatrice  
Profª Drª Juliane Sant’Ana Bento – Universidade Federal do Rio Grande do Sul  
Prof. Dr. Julio Candido de Meirelles Junior – Universidade Federal Fluminense  
Prof. Dr. Jorge González Aguilera – Universidade Federal de Mato Grosso do Sul  
Profª Drª Lina Maria Gonçalves – Universidade Federal do Tocantins  
Profª Drª Natiéli Piovesan – Instituto Federal do Rio Grande do Norte  
Profª Drª Paola Andressa Scortegagna – Universidade Estadual de Ponta Grossa  
Profª Drª Raissa Rachel Salustriano da Silva Matos – Universidade Federal do Maranhão  
Prof. Dr. Ronilson Freitas de Souza – Universidade do Estado do Pará  
Prof. Dr. Takeshy Tachizawa – Faculdade de Campo Limpo Paulista  
Prof. Dr. Urandi João Rodrigues Junior – Universidade Federal do Oeste do Pará  
Prof. Dr. Valdemar Antonio Paffaro Junior – Universidade Federal de Alfenas  
Profª Drª Vanessa Bordin Viera – Universidade Federal de Campina Grande  
Profª Drª Vanessa Lima Gonçalves – Universidade Estadual de Ponta Grossa  
Prof. Dr. Willian Douglas Guilherme – Universidade Federal do Tocantins

#### Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP) (eDOC BRASIL, Belo Horizonte/MG)

P312 Patologia das doenças 2 [recurso eletrônico] / Organizadora Yvanna Carla de Souza Salgado. – Ponta Grossa (PR): Atena Editora, 2018. – (Patologia das Doenças; v. 2)

Formato: PDF

Requisitos de sistema: Adobe Acrobat Reader

Modo de acesso: World Wide Web

Inclui bibliografia

ISBN 978-85-85107-85-7

DOI 10.22533/at.ed.857181411

1. Doenças transmissíveis. 2. Patologia. I. Salgado, Yvanna Carla de Souza. II. Série.

CDD 616.9

Elaborado por Maurício Amormino Júnior – CRB6/2422

O conteúdo dos artigos e seus dados em sua forma, correção e confiabilidade são de responsabilidade exclusiva dos autores.

2018

Permitido o download da obra e o compartilhamento desde que sejam atribuídos créditos aos autores, mas sem a possibilidade de alterá-la de nenhuma forma ou utilizá-la para fins comerciais.

[www.atenaeditora.com.br](http://www.atenaeditora.com.br)

## APRESENTAÇÃO

As obras “Aspectos das Doenças Tropicais II e III” abordam uma série de livros de publicação da Atena Editora. Em seu volume II e III, apresentam em seus capítulos, aspectos gerais e epidemiológicos das doenças tropicais analisados em algumas regiões brasileiras.

As doenças tropicais são assim designadas por se tratarem de um conjunto de doenças infecciosas que ocorrem nas regiões tropicais e subtropicais. Em uma ação que objetiva a avaliação dos indicadores globais e o combate e controle dessas doenças, a Organização Mundial da Saúde lançou uma classificação de “doenças tropicais negligenciadas” para agrupar as doenças tropicais endêmicas, causadas por agentes infecciosos ou parasitas principalmente entre a população mais carente e, cuja prevenção e controle são dificultados pela escassez de investimentos.

Essas doenças afetam especialmente as populações pobres da África, Ásia e América Latina. Juntas, causando aproximadamente entre 500 mil a um milhão de óbitos anualmente, segundo dados da Organização Mundial da Saúde. Nos últimos anos ocorreu o ressurgimento da Dengue e a emergente ameaça da Chikungunya e Zika, doenças transmitidas por mosquitos vetores, em diferentes países da América. Inúmeros fatores estão associados ao ressurgimento dessas doenças como crescimento populacional urbano desordenado, mudanças climáticas, aspectos socioeconômicos, modificação dos ecossistemas pela ação antropológica, entre outros.

Neste volume II, dedicado às Doenças Tropicais, reunimos um compilado de artigos com estudos dirigidos sobre Dengue, Chikungunya, Zika e Malária em regiões brasileiras, com o intuito de ampliar o conhecimento dos dados epidemiológicos, contribuindo assim para a formulação de políticas públicas de apoio dirigidas às diferentes características regionais deste país continental.

A obra é fruto do esforço e dedicação das pesquisas dos autores e colaboradores de cada capítulo e da Atena Editora em elaborar este projeto de disseminação de conhecimento e da pesquisa brasileira. Espero que este livro possa permitir uma visão geral e regional das doenças tropicais e inspirar os leitores a contribuírem com pesquisas para a promoção de saúde e bem estar social.

Yvanna Carla de Souza Salgado

## SUMÁRIO

<b>CAPÍTULO 1</b> .....	<b>1</b>
PATOGÊNESE E DIAGNÓSTICO DA DENGUE: UMA VISÃO INTEGRADA	
<i>Carmem Gabriela Gomes de Figueiredo</i>	
<i>Luciane Alves Coutinho</i>	
<i>Marizilda Barbosa da Silva</i>	
<i>Claudenice Rodrigues do Nascimento</i>	
<b>CAPÍTULO 2</b> .....	<b>16</b>
DENGUE: O DESAFIO DAS AÇÕES DE CONTROLE SOBRE O AGRAVO EM UM MUNICÍPIO DO LESTE DE MINAS GERAIS	
<i>Jackeline Alecrim</i>	
<i>Giselle Cristina Andrade Pereira</i>	
<i>Josiane Márcia de Castro</i>	
<i>Hosana Nolasco dos Santos Alves</i>	
<i>Rosineide Vieira Góis</i>	
<b>CAPÍTULO 3</b> .....	<b>22</b>
PERFIL ETÁRIO DOS CASOS DE DENGUE EM MATO GROSSO DO SUL DE 2007 A 2017	
<i>Alessandra Aparecida Vieira Machado</i>	
<i>Fábio Juliano Negrão</i>	
<b>CAPÍTULO 4</b> .....	<b>38</b>
DENGUE NO MUNICÍPIO DE VASSOURAS, RJ	
<i>Victor Fellipe Justiniano Barbosa</i>	
<i>Sebastião Jorge Cunha Gonçalves</i>	
<i>Adriano Garcia Ferreira</i>	
<i>Marise Maleck</i>	
<b>CAPÍTULO 5</b> .....	<b>50</b>
COINFEÇÃO POR DENGUE E LEPTOSPIROSE EM PACIENTE DA AMAZÔNIA OCIDENTAL	
<i>Tamiris Lopes Souza Nascimento</i>	
<i>Thaynara Reipert Fagundes</i>	
<i>Kerollen Nogueira Cavalcante</i>	
<i>Maiara Cristina Ferreira Soares</i>	
<b>CAPÍTULO 6</b> .....	<b>52</b>
EFICIÊNCIA DE SUBSTÂNCIAS PRODUZIDAS POR FUNGOS DO SOLO AMAZÔNICO CONTRA LARVAS DE Aedes Aegypti (LINNAEUS, 1762)	
<i>Cláudia Patrícia da Silva Tavares</i>	
<i>Michael Rubem Miranda Tiago</i>	
<i>Rosemary Aparecida Roque</i>	
<i>Wanderli Pedro Tadei</i>	
<b>CAPÍTULO 7</b> .....	<b>59</b>
CONTROLE DE Aedes (Stegomyia) Aegypti (Linnaeus, 1762) (Diptera: Culicidae) aclimatados em diferentes temperaturas e níveis de gás carbônico utilizando Bacillus thuringiensis israelenses, Saccharopolyspora spinosa e Piriproxyfen	
<i>Yanna de Castro Araújo</i>	
<i>Rosemary Aparecida Roque</i>	
<i>João Antônio Cyrino Zequi</i>	
<i>Wanderli Pedro Tadei</i>	
<b>CAPÍTULO 8</b> .....	<b>72</b>
(RE) ORGANIZAÇÃO DA VIGILÂNCIA EPIDEMIOLÓGICA NO ENFRENTAMENTO DA TRÍPLICE EPIDEMIA DE	

DENGUE, CHIKUNGUNYA E ZIKA: DESATANDO NÓS E BUSCANDO CAMINHOS

*Maricelia Maia de Lima*  
*Erenilde Marques de Cerqueira*  
*Melissa Barreto Falcão*  
*Hélvia Maia de Lima Cerqueira*  
*Rivaldo Venâncio da Cunha*  
*Luiz Carlos Junior Alcântara*

**CAPÍTULO 9 ..... 90**

COMPROMETIMENTO NEUROVASCULAR PÓS-FEBRE CHIKUNGUNYA: RELATO DE CASO

*Vinícius Fernando Alves Carvalho*  
*Alejandra Debbo*  
*Angela Maria da Silva*

**CAPÍTULO 10 ..... 101**

AVALIAÇÃO DO SISTEMA DE VIGILÂNCIA EPIDEMIOLÓGICA DA DOENÇA PELO ZIKA VÍRUS NO ESTADO DE SÃO PAULO, 2016

*Fernanda Miyashiro Kian*  
*Maria do Carmo Rodrigues Santos Camis*  
*Adalgiza Rosemara Guarnier*

**CAPÍTULO 11 ..... 116**

MICROCEFALIA POSSIVELMENTE ASSOCIADA AO VÍRUS ZIKA: DESAFIOS PARA O DIAGNÓSTICO ETIOLÓGICO

*Maricelia Maia de Lima*  
*Erenilde Marques de Cerqueira*  
*Hélvia Maia de Lima Cerqueira*  
*Maria Aparecida Oliveira Lima*  
*Rivaldo Venâncio da Cunha*  
*Luiz Carlos Junior Alcântara*

**CAPÍTULO 12 ..... 128**

MANIFESTAÇÕES NEUROLÓGICAS ASSOCIADAS À ARBOVIROSES: PERFIL EPIDEMIOLÓGICO DE UM HOSPITAL UNIVERSITÁRIO

*Juliana Teixeira Jales Menescal Pinto*  
*Leila Maria Araújo Vidal*  
*Luciana Melo Ribeiro Rossiter Pinheiro*

**CAPÍTULO 13 ..... 138**

PERFIL EPIDEMIOLÓGICO DAS ARBOVIROSES NOS MUNICÍPIOS DA I REGIÃO DE SAÚDE DO ESTADO DE PERNAMBUCO, BRASIL

*Hassyla Maria de Carvalho Bezerra*  
*Marcelle Luana Carneiro Lemos*  
*Kesia Valentim do Nascimento Duarte*  
*Rebeca de Castro Oliveira*  
*Tarcia Thalita Bandeira Garcia*  
*Ângela Lessa de Andrade*  
*Paulo Roberto Silva Galvão*  
*Celivane Cavalcanti Barbosa*  
*Maria de Fátima Gondim de Brito*  
*Cintia Michele Gondim de Brito*

**CAPÍTULO 14 ..... 154**

ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS DA MALÁRIA HUMANA NO ESTADO DO MARANHÃO, BRASIL, NO PERÍODO DE 2010 A 2015

*Maria Carolina Albuquerque de Sousa Martins*  
*Marcela Maria Lopes Costa*  
*Leticia Pereira Martins*

**CAPÍTULO 15..... 165**

USO DE TERAPIAS NATURAIS DURANTE O TRATAMENTO DA INFECÇÃO DE PLASMODIUM VIVAX NO MUNICÍPIO DE PORTO VELHO, RONDÔNIA

*André Luiz de Souza Ramalho*

*Onáassis Boeri de Castro*

*Raida Alves Lima*

*Letícia Helena de Carvalho*

*Yasmin Dene*

*Caroline Rocha Burnett*

**CAPÍTULO 16..... 175**

PROCESSO DE ENFERMAGEM AO PACIENTE COM MALÁRIA GRAVE POR PLASMODIUM FALCIPARUM

*Maria Cristina Martins de Oliveira*

*Francisco Railson Bispo de Barros*

*Fernando da Silva Mello*

*Cledson de Oliveira Lopes Filho*

*Joseir Saturnino Cristino*

**CAPÍTULO 17..... 183**

THE USE OF LLINS REDUCES MALARIA INCIDENCE IN THE AMAZON REGION

*Samuel da Luz Borges*

*Claudio Joaquim Borba-Pinheiro*

*Lourival Marques Roland Júnior*

*Abraão Levi dos Santos Mascarenhas*

*Evander de Jesus Oliveira Batista*

**CAPÍTULO 18..... 193**

AVALIAÇÃO DA ATIVIDADE INSETICIDA DE CALDOS METABÓLITOS OBTIDOS A PARTIR DE FUNGOS ISOLADOS DO SOLO AMAZÔNICO CONTRA LARVAS DE ANOPHELES SPP

*Cláudia Patrícia da Silva Tavares*

*Michael Rubem Miranda Tiago*

*Rosemary Aparecida Roque*

*Wanderli Pedro Tadei*

**SOBRE A ORGANIZADORA..... 202**

## COMPROMETIMENTO NEUROVASCULAR PÓS-FEBRE CHIKUNGUNYA: RELATO DE CASO

**Vinícius Fernando Alves Carvalho**

Universidade Federal de Sergipe – UFS  
Aracaju – SE

**Alejandra Debbo**

Universidade Federal de Sergipe – UFS  
Aracaju – SE

**Angela Maria da Silva**

Universidade Federal de Sergipe – UFS  
Aracaju – SE

**RESUMO:** As manifestações atípicas da febre Chikungunya apresentam numerosas interrogações. O presente estudo descreve o quadro de um paciente que evoluiu com hematoma cerebelar na fase aguda da infecção pelo vírus Chikungunya. Na literatura, não foi encontrada descrição acerca de manifestações de espectro neurovascular, embora haja referências a acometimentos vasculares, tais como trombose venosa profunda, síndrome antifosfolípide e fenômeno de Raynaud. LAT, masculino, 22 anos, Aracaju – SE, previamente hígido, apresentou quadro agudo de febre alta, artralgia, mialgia e vômitos. Após 72 horas, evoluiu com cefaleia de forte intensidade, tonturas e ataxia na marcha. Uma ressonância magnética nuclear (RMN) sugeriu lesão de origem vascular e uma angiografia carotídea

e vertebral bilateral referiu normalidade. O paciente evoluiu favoravelmente durante a internação. Na investigação ambulatorial, foram solicitados IgM e IgG para vírus Chikungunya, com resultado reagente. Nova angiografia, seis meses após a primeira, confirmou angioma venoso. Nesse contexto, estudos em biologia experimental, notadamente em zebrafish e camundongos, trazem de modo paulatino novas descobertas quanto à fisiopatologia da presumível agressão vascular causada pelo vírus. Questiona-se a possível interferência do vírus Chikungunya como gatilho para o evento neurovascular ocorrido.

**PALAVRAS-CHAVE:** Febre Chikungunya. Hemorragia encefálica. Angioma venoso do sistema nervoso central.

**ABSTRACT:** Atypical manifestations of Chikungunya fever presents numerous questions. This study describes the condition of a patient who developed cerebellar hematoma in the acute phase of Chikungunya virus infection. In the literature, no description has been found about neurovascular spectrum manifestations, although there are references to vascular complications, such as deep venous thrombosis, antiphospholipid syndrome and Raynaud's phenomenon. LAT, male, 22 years old, Aracaju - SE, previously healthy, presented acute high fever, arthralgia, myalgia and vomiting. After 72

hours, he developed severe headache, dizziness and ataxic gait. A nuclear magnetic resonance suggested vascular injury as etiology and a bilateral carotid and vertebral angiography indicated normality. Patient progressed favorably during hospitalization. In the outpatient investigation, it was requested IgM and IgG for Chikungunya virus (both reagent). New angiography, six months after the first one, confirmed venous angioma. In this context, studies in experimental biology, notably in zebrafish and mice, gradually bring new findings to the pathophysiology of presumed vascular aggression by the virus. We question the possible interference of Chikungunya virus as a trigger for the neurovascular event described.

**KEYWORDS:** Chikungunya fever. Intracranial hemorrhages. Central nervous system venous angioma.

## 1 | INTRODUÇÃO

O vírus Chikungunya (VCHIK) é um alfavírus transmitido pelos mosquitos fêmeas do *Aedes Aegypti* e *Aedes albopictus*. Seu nome tem origem de uma palavra maconde descrevendo a postura curvada das pessoas com artralgia grave (WEAVER; LECUIT, 2015).

Os sinais e sintomas são clinicamente parecidos com os da dengue: febre de início agudo, dores articulares e musculares, cefaleia, náuseas, fadiga e exantema. A principal manifestação clínica que a difere são as fortes dores nas articulações. Após a fase inicial, a doença pode evoluir em duas etapas subsequentes: fase subaguda e crônica (BRASIL, 2015).

O VCHIK foi isolado pela primeira vez depois de uma epidemia em 1952 e 1953 na Tanzânia. Os focos foram subsequentemente identificados na Ásia durante os anos 1950 e 1960 (WEAVER; LECUIT, 2015).

Em dezembro de 2013, foram relatados os primeiros casos autóctones de febre Chikungunya (FC) no hemisfério ocidental, começando em Saint Martin. Desde então, a transmissão local tem sido relatada em trinta e uma regiões das Américas, incluindo locais como Florida, Porto Rico e Ilhas Virgens (STAPLES; FISCHER, 2014). Em seguida, foi confirmada, em Oiapoque – Amapá, a ocorrência no Brasil (DONALISIO; FREITAS, 2015).

Em 2016, foram notificados 39.017 casos prováveis de FC no Brasil, distribuídos em 1.126 municípios; destes, 6.159 foram confirmados. A região Nordeste apresentou a maior taxa de incidência. Destacam-se Sergipe (108,2 casos/100 mil hab.), Bahia (91,0 casos/100 mil hab.) e Pernambuco (89,0 casos/100 mil hab.) (BRASIL, 2016). A rápida disseminação do vírus é atribuída provavelmente a uma falta de imunidade da população e a uma ampla distribuição dos vetores capazes de transmitir o vírus nas Américas (STAPLES; FISCHER, 2014).

Sobre o diagnóstico da infecção, de acordo com a Sociedade Brasileira de

Reumatologia, os casos podem ser classificados em suspeitos e confirmados; dos confirmados, há ainda os atípicos (Figura 1) (MARQUES, C. D. L. et. al., 2017).

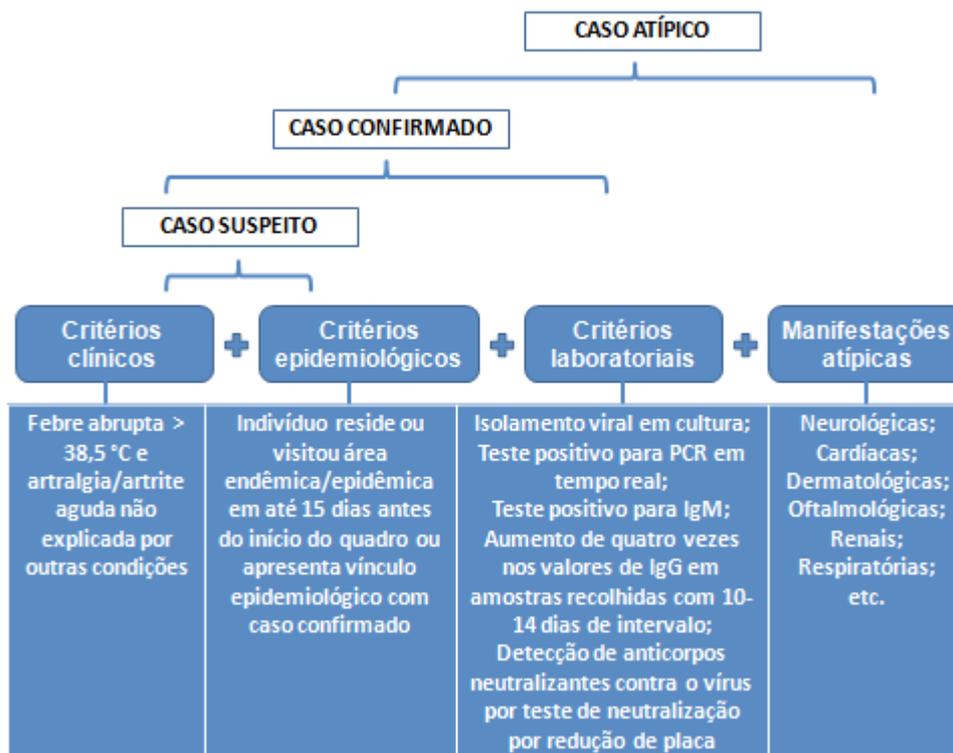


FIGURA 1. Fluxograma para diagnóstico da febre Chikungunya. Importa destacar que qualquer um dos critérios laboratoriais é suficiente para a confirmação. Adaptado de MARQUES, C. D. L. et. al., 2017.

Em relação a manifestações atípicas da febre Chikungunya, os sistemas e órgãos acometidos são os mais diversos: sistema nervoso (meningoencefalite, convulsão, síndrome de Guillain-Barré, síndrome cerebelar, paresias, paralisias, neuropatias); olho (neurite óptica, iridociclite, episclerite, retinite, uveíte); aparelho cardiovascular (miocardite, pericardite, insuficiência cardíaca, arritmia, instabilidade hemodinâmica); pele (hiperpigmentação por fotossensibilidade, dermatoses vesiculobolhosas, ulcerações aftosa-*like*); rins (nefrite, insuficiência renal aguda); e, por fim, outras manifestações como discrasia sanguínea, pneumonia, insuficiência respiratória, hepatite, pancreatite, síndrome da secreção inapropriada do hormônio antidiurético e insuficiência adrenal (BRASIL, 2017).

Nas localidades com circulação do vírus, podem ocorrer manifestações atípicas sem febre e artralgia. Afirma-se que tais quadros podem ser ocasionados por ação direta do vírus, resposta imune ou toxicidade medicamentosa (BRASIL, 2017).

Classifica-se a infecção como forma grave quando o paciente apresenta sinais clínicos e/ou laboratoriais que indiquem necessidade de internação em terapia intensiva ou evidenciem risco de morte. Os pacientes mais acometidos por formas graves da doença são aqueles que apresentam comorbidades (história de convulsão febril, diabetes, asma, insuficiência cardíaca, alcoolismo, doenças reumatológicas, anemia falciforme, talassemias, hipertensão arterial sistêmica), crianças, idosos acima

de 65 anos e usuários de medicações como aspirina, anti-inflamatórios e paracetamol em altas doses (BRASIL, 2017).

Nesse contexto, objetiva-se descrever o caso de um paciente jovem acometido por febre Chikungunya que apresentou uma manifestação neurovascular em novembro de 2016, sendo acompanhado num serviço de saúde em Aracaju – Sergipe. Trata-se de um caso atípico e grave.

O presente estudo se caracteriza como observacional descritivo do tipo relato de caso. O paciente em questão foi acompanhado em sua evolução clínica de novembro de 2016 a maio de 2017.

## 2 | RELATO DO CASO

LAT, masculino, 22 anos, residente em Aracaju – SE, previamente hígido, apresentou quadro agudo de febre (38,8 °C), artralgia, mialgia e vômitos. Refere que o pai apresentava os mesmos sintomas. Foi ao pronto-socorro (PS), onde foi tratado com paracetamol, hidratação e repouso, recebendo o diagnóstico de quadro viral inespecífico.

Após 72 horas, evoluiu com cefaleia de forte intensidade, tonturas e ataxia na marcha, retornando ao PS. Realizou tomografia computadorizada (TC) de crânio sem contraste, evidenciando hematoma intraparenquimatoso nodular, medindo 3,3 x 3,1 cm, no hemisfério cerebelar esquerdo, desviando o vérmis contralateralmente e comprimindo a parede posterior do IV ventrículo.

Admitido na unidade de terapia intensiva, foi avaliado pela equipe de neurocirurgia, que sugeriu acompanhamento e tratamento conservador. Uma TC com contraste realizada dois dias depois da anterior observou persistência praticamente inalterada das dimensões e características do hematoma descrito, sem realce pelo contraste. Observou-se também estrutura vascular emergindo do seio reto e se estendendo até o hematoma. Uma ressonância magnética nuclear (RMN) com contraste também indicou tal imagem (referindo dimensões de 3,1 x 3,2 x 2,7 cm), além de evidenciar conteúdo hemático com diferentes fases de degradação dentro da lesão, inferindo sangramento de repetição. Sugeriu-se lesão de origem vascular (malformação arteriovenosa cerebral, angioma etc.), mas sem descartar a possibilidade de outras etiologias (Figura 2).

Durante a internação, foi realizada também uma angiografia carotídea e vertebral bilateral, que teve como conclusão a ausência de malformações vasculares, fístulas ou aneurismas intracranianos.

O paciente evoluiu favoravelmente e, duas semanas após a admissão, recebeu alta hospitalar. Quarenta dias após o quadro viral inicial, na investigação ambulatorial realizada por reumatologista com experiência em febre Chikungunya, foram solicitados exames laboratoriais: hemograma, provas inflamatórias – velocidade

de hemossedimentação (VHS) e proteína C-reativa (PCR) –, ureia, creatinina, aminotransferases (sem alterações); IgM e IgG para vírus Chikungunya (reagentes) e demais sorologias virais, inclusive para varicela zóster (negativas); eletroforese de hemoglobina, fator antinuclear (FAN), anticorpo anti-citoplasma de neutrófilos (ANCA), complemento e fator reumatoide (FR) (sem alterações). O paciente também passou a ser acompanhado pela otorrinolaringologia devido à constatação de hipoacusia à esquerda.

TCs e RMNs de controle realizadas nos cinco meses subsequentes evidenciaram importante absorção do hematoma e persistência da estrutura vascular calibrosa entre a região do hematoma e o seio venoso reto. Nova angiografia, seis meses após a primeira, confirmou a hipótese de angioma venoso no hemisfério cerebelar esquerdo (Figura 3).

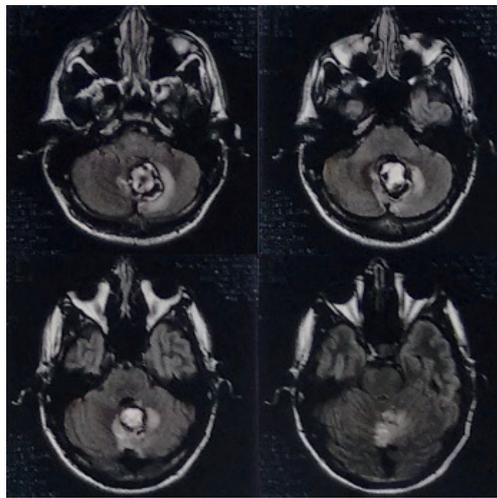


FIGURA 2. RMN sugestiva de lesão de origem vascular realizada durante a internação.



FIGURA 3. Angiografia confirmatória de angioma venoso no hemisfério cerebelar esquerdo realizada seis meses após a internação.

### 3 | DISCUSSÃO

Identificam-se na literatura referências pontuais a quadros clínicos de pacientes infectados pelo vírus Chikungunya apresentando desordens vasculares – tanto quadros isquêmicos quanto hemorrágicos. Não há, entretanto, descrições de acometimento hemorrágico em vasculatura cerebral como o caso em discussão.

Na Colômbia, uma paciente lúpica de 21 anos apresentou síndrome antifosfolípide catastrófica – com diagnóstico confirmado em autópsia – em vigência de infecção pelo vírus Chikungunya, inclusive com reação em cadeia da polimerase (PCR) positiva (BETANCUR et al., 2016).

Numa amostra de 47 pacientes que viajaram para ilhas do Oceano Índico e desenvolveram febre Chikungunya, 9 apresentaram desordens vasculares, mais frequentemente o fenômeno de Raynaud, durante o segundo e terceiro meses após a instalação da infecção (PAROLA; SIMON; OLIVER, 2007) (SIMON et al., 2007). Entre os pacientes com distúrbios vasculares, 2 pacientes apresentaram eritromelalgia, definida como uma síndrome vascular rara; 1 sofreu necrose de polpa digital enquanto esquiava no segundo mês após a instalação da infecção; e, por fim, 3 foram submetidos ao exame de capilaroscopia digital ungueal, que evidenciou achados inespecíficos (SIMON et al., 2007).

Na Índia, descreveu-se o caso de 2 pacientes com doença arterial coronariana triarterial internados para cirurgia de revascularização miocárdica. Ambos tinham quadro clínico compatível com infecção aguda pelo vírus Chikungunya e teste de PCR positivo (SINGH; MEHTA; TREHAN, 2017).

No Rio de Janeiro, um paciente com sorologia positiva para VCHIK e início dos sintomas há aproximadamente 1 semana recebeu o diagnóstico de trombose de veia poplítea direita, evoluindo favoravelmente. Destaca-se, neste caso, a lesão endotelial resultante do processo inflamatório associada à imobilização pelo quadro de poliartralgia e astenia e à desidratação consequente da febre alta (MARQUES M. A. et al., 2017).

Outro relato de um paciente que evoluiu com paralisia do terceiro par craniano na vigência de infecção por VCHIK afirma que a completa recuperação da paralisia dentro de um período de 6 meses sugere fortemente uma etiologia isquêmica microvascular para o quadro, sendo que o paciente não apresentava os dois principais fatores associados à tal etiologia – diabetes mellitus e hipertensão arterial sistêmica. Tal estudo reforça as incertezas quanto ao vírus ser diretamente responsável por eventos isquêmicos agudos ou por alterações metabólicas que secundariamente provocariam isquemia (BENZEKRI; MERLE; HAGE, 2016).

Por fim, um relato de caso de um paciente acometido por retinopatia bilateral associada à febre Chikungunya comenta que é possível identificar hemorragias retinianas como manifestação da infecção viral (AGARWAL; CHOUDHARY; GUPTA, 2018).

No contexto da biologia experimental, estudos em peixes e camundongos como modelos animais vêm sendo publicados, permitindo paulatinamente a elucidação de aspectos da fisiopatologia da infecção e abrindo espaço, desse modo, para o futuro entendimento da possível agressão vascular pelo vírus.

Através de estudo em zebrafish, analisando o vírus da infecção hipodermal e necrose hematopoiética (IHHNV) e o VCHIK concomitantemente, identificou-se um marcador genético específico de células cerebrais perivasculares – *ependymin*. O gene foi identificado em células localizadas na superfície externa do cérebro, aparentemente envolvendo vasos sanguíneos. A infecção por IHHNV induziu uma redução dramática no número de células que expressam *ependymin*, sugerindo que tais células são alvos do vírus. O gene, entretanto, não sofreu redução na infecção por VCHIK (BRIOLAT et al., 2014).

Em outro estudo com zebrafish, comparou-se o VCHIK com o vírus Sindbis (VSIN), reconhecido como o protótipo do gênero Alphavirus, o qual abrange as duas espécies. A presença de VCHIK no endotélio vascular cerebral foi identificada em 100% das larvas estudadas; em contrapartida, o VSIN não infectou células endoteliais vasculares. Tal estudo atesta a presença de neurotropismo do alfavírus em peixes, tendo como mecanismo de entrada as células endoteliais da barreira hematoencefálica no caso de VCHIK (PASSONI et al., 2017).

Um estudo em camundongos mostrou que, após a inoculação periférica de VCHIK, células infectadas pelo vírus foram identificadas no lúmen dos vasos cerebrais, sem, no entanto, quebra da função de barreira neste caso. Tal estudo destaca que a sinalização pela via interferon tipo 1 desempenha um papel crítico no controle da infecção viral e se associa a formas graves da doença quando deficiente (COUDERC et al., 2008). Receptores do tipo toll-like 3 (TLR 3) regulam a imunidade do hospedeiro, tanto em humanos quanto em camundongos, no que diz respeito a mediar a produção de IFN tipo 1 na infecção por VCHIK (PRIYA et al., 2017) "ISBN": "1873-6254 (Electronic.

Assim, defende-se que a produção e sinalização relacionadas ao interferon tipo 1 são determinantes críticos da patogenia do VCHIK, já que os modelos animais estudados fornecem dados indicativos de como a deficiência na expressão de interferon tipo 1 se associa a manifestações mais severas da doença. Além disso, IRF-3 e IRF-7 são fatores de transcrição que parecem também estar relacionados à maior gravidade da infecção: camundongos com baixa expressão de tais fatores apresentaram mais significativa mortalidade associada a edema severo e quadros hemorrágicos (OKEOMA, 2016).

Dados de outro estudo demonstram que o número de neutrófilos se elevou com a infecção pelo VCHIK em zebrafish, uma resposta que se mostrou ser dependente da sinalização pela via interferon. Já que a neutrofilia foi relatada em humanos infectados por alta carga viral de VCHIK, sugere-se que o vírus pode estimular neutrófilos de uma maneira não usual (PALHA et al., 2013).

Em relação à sinalização celular, as citocinas que mais se associam à patogenia

da infecção por VCHIK são TNF-alfa, IFN-gama, IFN-alfa, IL-2, IL-6, IL-7, IL-15, IL-17 e IL-18. Afirma-se que o efeito tanto individual quanto sinérgico de tais citocinas nas células endoteliais vasculares aumenta a permeabilidade capilar, resultando em quebra de barreira, disfunção endotelial e episódios hemorrágicos (PRIYA et al., 2017) ISBN: 1873-6254 (Electronic).

Similarmente ao vírus da dengue, o VCHIK está associado ao aumento na expressão de mediadores pró-inflamatórios, tais como proteína quimiotática de monócitos 1 e fator inibitório da migração de macrófagos, além dos já citados TNF-alfa e IFN-gama. Estudos em camundongos demonstram um papel importante de macrófagos através da produção de mediadores (CARR et al., 2013).

Um estudo interroga o papel de crioglobulinas na ocorrência dos distúrbios vasculares identificados em pacientes infectados por VCHIK. De abril de 2005 a maio de 2007, 48 de 51 pacientes soropositivos para VCHIK receberam *screening* para crioglobulinemia; 94% deles apresentaram resultado positivo pelo menos uma vez durante o seguimento, sendo que, em alguns pacientes, as crioglobulinas permaneceram positivas após 1 ano. Trata-se, entretanto, de uma investigação inicial, já que foi possível apenas identificar a alta prevalência de crioglobulinemia mista na amostra estudada, mas sem associação estabelecida com manifestações clínicas. Como observado na infecção pelo vírus da hepatite C, sabe-se que as crioglobulinas estão relacionadas a desordens vasculares (OLIVER et al., 2009) an arbovirus, is responsible for a two-stage disabling disease, consisting of an acute febrile polyarthritis for the first 10 days, frequently followed by chronic rheumatism, sometimes lasting for years. Up to now, the pathophysiology of the chronic stage has been elusive. Considering the existence of occasional peripheral vascular disorders and some unexpected seronegativity during the chronic stage of the disease, we hypothesized the role of cryoglobulins.

METHODS: From April 2005 to May 2007, all travelers with suspected CHIKV infection were prospectively recorded in our hospital department. Demographic, clinical and laboratory findings (anti-CHIKV IgM and IgG, cryoglobulin.

Nesse estudo, verificou-se que pacientes com desordens vasculares periféricas apresentaram mais crioglobulinas do tipo II-III (25%), ou seja, crioglobulinas com mais de um componente monoclonal associado a imunoglobulinas policlonais, do que pacientes sem tais desordens (13%), embora esta diferença não tenha sido significativa. Além disso, a concentração de crioglobulina superior à concentração mediana estava presente em 7 de 31 amostras de pacientes com desordens vasculares periféricas *versus* 2 de 39 amostras sem distúrbios (OLIVER et al., 2009) an arbovirus, is responsible for a two-stage disabling disease, consisting of an acute febrile polyarthritis for the first 10 days, frequently followed by chronic rheumatism, sometimes lasting for years. Up to now, the pathophysiology of the chronic stage has been elusive. Considering the existence of occasional peripheral vascular disorders and some unexpected seronegativity during the chronic stage of the disease, we hypothesized the role of cryoglobulins.

METHODS: From April 2005 to May 2007,

all travelers with suspected CHIKV infection were prospectively recorded in our hospital department. Demographic, clinical and laboratory findings (anti-CHIKV IgM and IgG, cryoglobulin.

Na amostra de pacientes com sintomatologia vascular, dois casos chamaram mais atenção: (1) uma paciente de 36 anos apresentou elevação da crioglobulina do tipo II-III de 32 para 104 mg.L-1 em 20 dias, enquanto desenvolvia uma síndrome de Raynaud severa; e (2) uma paciente de 20 anos que evoluiu com extremidades frias apresentou níveis altos de crioglobulina III (165 mg.L-1) (OLIVER et al., 2009) an arbovirus, is responsible for a two-stage disabling disease, consisting of an acute febrile polyarthritis for the first 10 days, frequently followed by chronic rheumatism, sometimes lasting for years. Up to now, the pathophysiology of the chronic stage has been elusive. Considering the existence of occasional peripheral vascular disorders and some unexpected seronegativity during the chronic stage of the disease, we hypothesized the role of cryoglobulins.

METHODS: From April 2005 to May 2007, all travelers with suspected CHIKV infection were prospectively recorded in our hospital department. Demographic, clinical and laboratory findings (anti-CHIKV IgM and IgG, cryoglobulin.

Outro componente estudado é a esfingosina quinase 1. Trata-se de uma enzima que provoca fosforilação da esfingosina em esfingosina-1-fosfato, que atua como sinalizador intracelular. Seu papel na produção de uma resposta pró-inflamatória e no controle da integridade vascular é descrito em infecções virais. Embora alterações nos níveis de esfingosina quinase 1 e esfingosina-1-fosfato em infecção por VCHIK ainda não tenham sido descritas, questiona-se a possível ação desses componentes na fisiopatologia da doença. Cabe destacar que a febre Chikungunya provoca alterações articulares que podem ser semelhantes à da artrite reumatoide, doença na qual os mediadores citados são comprovadamente importantes (CARR et al., 2013).

Nesse contexto, o tratamento de camundongos infectados por VCHIK com fingomilode, um agonista do receptor de esfingosina-1-fosfato, mostrou-se bem-sucedido, bloqueando a migração de células T CD4+ nas articulações. Tais achados preparam o cenário para uma avaliação mais aprofundada desse fármaco (TEO et al., 2017).

#### 4 | CONCLUSÃO

Considerando a pequena quantidade de casos relatados na literatura apresentando acometimento vascular em pacientes infectados por VCHIK e as investigações em modelos animais sobre a fisiopatologia relacionada ao vírus, a ciência apresenta hoje mais interrogações do que elucidações no assunto, o que é compreensível diante do curto espaço de tempo no qual a infecção por VCHIK vem sendo estudada.

No relato em questão, o acompanhamento ambulatorial do paciente por

reumatologista com experiência em diagnóstico e manejo de febre Chikungunya teve papel importante para o diagnóstico sorológico do quadro que primeiramente foi caracterizado como viral inespecífico, iniciado três dias antes da sintomatologia neurológica.

Nesse contexto, questiona-se a possível interferência do vírus Chikungunya, através de um processo presumível de inflamação vascular, sem fisiopatologia desvendada, como gatilho para o sangramento do angioma venoso preexistente. Evidencia-se, assim, que as manifestações atípicas da febre Chikungunya apresentam uma série de incógnitas para a comunidade médica.

## REFERÊNCIAS

AGARWAL, A.; CHOUDHARY, T; GUPTA, V. Optical coherence tomography angiography features of bilateral retinopathy associated with Chikungunya fever. **Indian J Ophthalmol**, v. 66, n. 1, p. 142-145, 2018.

BENZEKRI, R.; MERLE, H.; HAGE, R. Third Cranial Nerve Palsy in the Setting of Chikungunya Virus Infection. **The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene**, v. 95, n. 1, p. 180–181, 2016.

BETANCUR, J.-F. et al. Catastrophic Antiphospholipid Syndrome Triggered by Fulminant Chikungunya Infection in a Patient With Systemic Lupus Erythematosus. **Arthritis & Rheumatology**, v. 68, n. 4, p. 1044–1044, 2016.

BRASIL. **Febre de chikungunya: manejo clínico**. Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Secretaria de Atenção Básica. Brasília: Ministério da Saúde, 2015.

\_\_\_\_\_. **Boletim epidemiológico**. Secretaria de Vigilância em Saúde – Ministério da Saúde, v. 47, n. 18, 2016.

\_\_\_\_\_. **Chikungunya: manejo clínico**. Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Secretaria de Atenção Básica. Brasília: Ministério da Saúde, 2017.

BRIOLAT, V. et al. Contrasted Innate Responses to Two Viruses in Zebrafish: Insights into the Ancestral Repertoire of Vertebrate IFN-Stimulated Genes. **The Journal of Immunology**, v. 192, n. 9, p. 4328–4341, 2014.

CARR, J. M. et al. Sphingosine kinase 1 in viral infections. **Rev Med Virol.**, v. 23, n. 2, p. 73-84, 2013.

COUDERC, T. et al. A mouse model for Chikungunya: Young age and inefficient type-I interferon signaling are risk factors for severe disease. **PLoS Pathogens**, v. 4, n. 2, 2008.

DONALISIO, M. R.; FREITAS, A. R. R. Chikungunya no Brasil: um desafio emergente. **Rev Bras Epidemiol**, v. 18, n. 1, p. 283-285, 2015.

MARQUES, M. A. et al. Trombose venosa profunda e vírus chikungunya. **J Vasc Bras**, v. 16, n. 1, p. 60-62, 2017.

MARQUES, C. D. L. et al. Recomendações da Sociedade Brasileira de Reumatologia para diagnóstico e tratamento da febre chikungunya. Parte 1 - Diagnóstico e situações especiais. **Rev Bras Reumatol**, v. 57, n. 2, p. 421-437, 2017.

OKEOMA, C. M. (Ed.). **Chikungunya Virus. Advances in Biology, Pathogenesis, and Treatment.** 1. ed. Iowa City: Springer International Publishing, 2016.

OLIVER, M. et al. Persisting mixed cryoglobulinemia in Chikungunya infection. **PLoS Neglected Tropical Diseases**, v. 3, n. 2, p. 1–10, 2009.

PALHA, N. et al. Real-Time Whole-Body Visualization of Chikungunya Virus Infection and Host Interferon Response in Zebrafish. **PLoS Pathogens**, v. 9, n. 9, 2013.

PAROLA, P.; SIMON, F.; OLIVER, M. Tenosynovitis and vascular disorders associated with Chikungunya virus-related rheumatism. **Clin Infect Dis**, v. 45, n. 6, p. 801-802, 2007.

PASSONI, G. et al. Imaging of viral neuroinvasion in the zebrafish reveals that Sindbis and chikungunya viruses favour different entry routes. **Disease Models & Mechanisms**, v. 10, n. 7, p. 847–857, 2017.

PRIYA, S. P. et al. Leptospirosis: Molecular trial path and immunopathogenesis correlated with dengue, malaria and mimetic hemorrhagic infections. **Acta Tropica**, v. 176, p. 206–223, 2017.

SIMON, F. et al. Chikungunya infection: an emerging rheumatism among travelers returned from Indian Ocean islands. Report of 47 cases. **Medicine (Baltimore)**, v. 86, n. 3, p. 123-137, 2007.

SINGH, A.; MEHTA, Y.; TREHAN, N. Chikungunya and Coronary Artery Bypass Graft Surgery. **Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia**, v. 31, n. 2, p. e35–e36, 2017.

STAMPLES, E. J.; FISCHER, M. Chikungunya Virus in the Americas — What a Vectorborne Pathogen Can Do. **The New England Journal of Medicine**, v. 371, n. 10, p. 887-889, 2014.

TEO, T. H. et al. Fingolimod treatment abrogates chikungunya virus-induced arthralgia. **Science Translational Medicine**, v. 9, n. 375, p. 1–12, 2017.

WEAVER, C. S.; LECUIT, M. Chikungunya Virus and the Global Spread of a Mosquito-Borne Disease. **The New England Journal of Medicine**, v. 372, n. 13, p. 1231-1239, 2015.

## **SOBRE A ORGANIZADORA**

**Yvanna Carla de Souza Salgado** Possui graduação em Farmácia pela Universidade Estadual de Ponta Grossa (2004), Habilitação em Análises Clínicas (2005), Especialização em Farmacologia (UNOPAR/IBRAS - 2011), Mestrado em Ciências Farmacêuticas pela Universidade Estadual de Ponta Grossa (2013) e Doutorado em Biologia Celular e Molecular pela Universidade Federal do Paraná (2017). Possui experiência técnica como farmacêutica e bioquímica e atualmente trabalha com os temas: farmacologia, biologia celular e molecular e toxicologia.

Agência Brasileira do ISBN  
ISBN 978-85-85107-85-7

