

## Avaliação Ecocardiográfica das Alterações Cardíacas Tardias Provocadas pela Febre Chikungunya

*Echocardiographic Evaluation of Late Cardiac Abnormalities Caused by the Chikungunya Fever*

José Maria Del Castillo,<sup>1,2</sup> Gabriela Marques Pereira de Alencar,<sup>1</sup> Marcus Vinicius Dantas da Nóbrega,<sup>1</sup> Carlos Mazzarollo,<sup>1</sup> Jonny Vitor Diniz,<sup>1</sup> Eugenio Soares de Albuquerque,<sup>1,3</sup> Antônia Dulcineide Medeiros Sena,<sup>1</sup> Carlos Antônio da Mota Silveira,<sup>1,3</sup> Oscar Francisco Sanchez Osella<sup>1</sup>

Escola de Ecografia de Pernambuco (Ecope);<sup>1</sup> Universidade Católica de Pernambuco (Unicap);<sup>2</sup> Pronto-Socorro Cardiológico de Pernambuco, Universidade de Pernambuco (UPE),<sup>3</sup> Recife, Pernambuco - Brasil

### Resumo

**Fundamento:** A febre Chikungunya (CHIKV) provoca dores articulares altamente debilitantes. As complicações são raras, podendo afetar o sistema cardiovascular.

**Objetivo:** Avaliar, com ecocardiografia e strain bidimensional, as alterações cardiovasculares na fase crônica da infecção por CHIKV.

**Métodos:** Foram estudados 32 pacientes, média etária de  $56 \pm 14$  anos, divididos em Grupo A, com evolução < 12 meses (12 pacientes) e Grupo B, com evolução  $\geq 12$  meses (20 pacientes). Foram determinadas as dimensões cardíacas, o volume diastólico final do ventrículo esquerdo indexado para superfície corporal; a fração de ejeção do ventrículo esquerdo, o strain longitudinal global do ventrículo esquerdo e o strain longitudinal do átrio esquerdo. Os grupos foram comparados pela análise não pareada. A significância de  $p$  foi < 0,05.

**Resultados:** A maioria dos pacientes do Grupo A apresentou hipocontratibilidade difusa e diminuição da fração de ejeção do ventrículo esquerdo ( $45,5 \pm 10,4\%$ ) com volume diastólico do ventrículo esquerdo indexado normal ( $58,7 \pm 24,9$  mL/m<sup>2</sup>). A maioria dos pacientes do Grupo B apresentou hipocontratibilidade difusa (fração de ejeção do ventrículo esquerdo de  $38,2 \pm 6,4\%$ ) e volume diastólico do ventrículo esquerdo indexado aumentado ( $88,3 \pm 26,4$  mL/m<sup>2</sup>). Foram observadas alterações segmentares em 22% dos pacientes e hipertrofia ou remodelamento em 7 casos de cada Grupo. O strain longitudinal global estava diminuído ( $-11,9 \pm 4,4\%$  no Grupo A e  $-10,3 \pm 3,8\%$  no Grupo B). O strain longitudinal do átrio esquerdo foi de  $37,9 \pm 17,3\%$  no Grupo A e de  $27,5 \pm 15,2\%$  no Grupo B. Os pacientes com pericardite apresentavam dimensões e função do VE normais.

**Conclusão:** Entre as complicações cardíacas da febre Chikungunya, a hipocontratibilidade difusa com ventrículo esquerdo de dimensões normais foi observada no primeiro ano da evolução crônica e a hipocontratibilidade difusa com dilatação do ventrículo esquerdo na evolução mais tardia. Pacientes com espessamento pericárdico não evidenciaram alterações miocárdicas. A ecocardiografia é uma importante ferramenta diagnóstica para os pacientes com infecção por vírus Chikungunya, pois detecta e quantifica as alterações do sistema cardiovascular. (Arq Bras Cardiol: Imagem cardiovasc. 2018;31(3):183-190)

**Palavras-chave:** ecocardiografia, strain longitudinal, febre Chikungunya.

### Abstract

**Background:** Chikungunya fever causes highly debilitating joint pains. Complications are rare and may affect the cardiovascular system.

**Objective:** To evaluate, with echocardiography and two-dimensional strain, the cardiovascular changes in the chronic phase of the Chikungunya infection.

**Methods:** The study included 32 patients, mean age  $56 \pm 14$  years divided into Group A, with < 12 months evolution (12 patients) and Group B, with  $\geq 12$  months evolution (20 patients). The cardiac dimensions, left ventricular end-diastolic volume indexed to body surface, left ventricular ejection fraction, left ventricular global longitudinal strain and left atrial longitudinal strain were determined. The groups were compared using unpaired analysis. The  $p$  significance was < 0.05.

**Results:** Most Group A patients presented diffuse hypocontractility and decreased left ventricular ejection fraction ( $45.5 \pm 10.4\%$ ) with normal left ventricular diastolic indexed volume ( $58.7 \pm 24.9$  mL/m<sup>2</sup>). Most Group B patients presented diffuse hypocontractility (ejection fraction  $38.2 \pm 6.4\%$ ) and increased left ventricular diastolic indexed volume ( $88.3 \pm 26.4$  mL/m<sup>2</sup>). There was segmental changes in 22% of the patients, and hypertrophy or remodelling in seven cases of each Group. There was decreased global longitudinal strain in both Groups ( $-11.9 \pm 4.4\%$  in Group A and  $-10.3 \pm 3.8\%$  in Group B). Left atrial longitudinal strain were  $37.9 \pm 17.3\%$  in Group A and  $27.5 \pm 15.2\%$  in Group B. Patients with pericarditis had normal left ventricular dimensions and function.

**Conclusion:** The cardiac complications of Chikungunya fever was diffuse hypocontractility with left ventricular normal size observed in the first year of chronic evolution and diffuse hypocontractility with left ventricular dilation observed in later evolution. Patients with pericardial thickening did not present myocardial issues. Echocardiography can be used as an important tool in patients with Chikungunya fever, since it can detect early abnormalities in the cardiovascular system. (Arq Bras Cardiol: Imagem cardiovasc. 2018;31(3):183-190)

**Keywords:** Echocardiography. Longitudinal Strain. Chikungunya fever.

Full texts in English - <http://departamentos.cardiol.br/dic/publicacoes/revistadic/>

Correspondência: José Maria Del Castillo •

Rua Jorge de Lima, 245, apto. 303, Salute, CEP 51160-070, Recife, PE - Brasil

E-mail: castillojmd@gmail.com

Artigo recebido em 21/1/2018; revisado em 17/2/2018; aceito em 4/6/2018

DOI: 10.5935/2318-8219.20180027

## Introdução

Chikungunya, “aqueles que se dobram”. Este termo, de origem Maconde, língua falada por tribos que habitam o norte de Moçambique e o sul da Tanzânia, resume o quadro clínico de intensas dores articulares produzidas por uma virose proveniente da África, infecção provocada por um arbovírus da família *Togaviridae* e do gênero *Alphavirus*, transmitido por mosquitos do gênero *Aedes* (*Aedes aegypti* e *Aedes albopictus*), semelhante a dengue, zika e febre amarela.<sup>1</sup> Foi isolado pela primeira vez em 1952 na Tanzânia,<sup>2</sup> e sua primeira ocorrência foi registrada no sul da Ásia e na Índia. A segunda ocorrência foi no Quênia, em 2004, e, a partir daí, espalhou-se pela Indonésia, Índia e sudeste asiático. Em 2013, chegou às ilhas do Caribe e, em 2014, foi detectada no Brasil no Oiapoque (AP). Espalhou-se por vários Estados, sendo a Região Nordeste a mais acometida. Existe um único sorotipo do Vírus Chikungunya (CHIKV) e três genótipos: do oeste africano, do Leste-Centro-Sul Africano (ECSA), e as linhagens asiática e do Oceano Índico, provavelmente originadas do ECSA. Os genótipos do CHIKV encontrados no Brasil são da linhagem asiática, no Amapá, e do ECSA, na Bahia. Em 2014, foram confirmados 2.772 casos, sendo a maioria no Estado do Amapá;<sup>3</sup> Em 2015, foram 6.784 casos confirmados, a maior parte no Estado da Bahia;<sup>4</sup> já em 2016, foram confirmados 146.914 casos, com 159 óbitos;<sup>5</sup> Até setembro de 2017, tinham sido confirmados 121.734 casos, com 99 óbitos.<sup>6</sup>

A infecção por CHIKV, após o período de incubação, que dura de 3 a 7 dias, produz uma síndrome febril de início súbito, com intensas dores articulares altamente debilitantes, acometendo mais de 80% dos pacientes, com duração de 10 a 15 dias – mas que pode durar meses e até anos. As manifestações pós-infecção são manutenção das dores articulares e até artrite reumatoide, que se desenvolve em 5% dos pacientes.<sup>7</sup> Em idosos e neonatos, pode haver comprometimento neurológico, com alta mortalidade devido à encefalopatia. Também há registro de transmissão vertical materno-fetal durante o trabalho de parto.<sup>8</sup>

A infecção por CHIKV evolui em três fases: aguda ou febril, que dura até o décimo dia após o período de incubação; subaguda, que dura até 3 meses; e fase crônica, que pode durar meses e até anos. A doença pode provocar, na forma crônica, complicações atípicas, como insuficiência cardíaca, insuficiência respiratória, meningoencefalite, hepatite, lesões cutâneas e insuficiência renal. A incidência de complicações cardiovasculares atípicas foi estimada em 12,8% para alterações miocárdicas segmentares e 9,4% para insuficiência cardíaca.<sup>9</sup>

O acometimento miocárdico, na forma de disfunção ventricular e espessamento pericárdico, pode ser observado na fase aguda, mas é na forma crônica que ocorre com maior gravidade. Alguns observadores evidenciaram o acometimento miocárdico em mais da metade dos pacientes com complicações,<sup>10</sup> sendo esta a manifestação mais frequente após o acometimento articular.<sup>11,12</sup>

O mecanismo do comprometimento miocárdico pelo CHIKV é por penetração do vírus nos miócitos, produzindo dano celular direto nas miofibrilas, resposta inflamatória e infiltrado, seguido de dano secundário provocado pela reação de hipersensibilidade e por necrose, usualmente sem sinais de

infarto. O acometimento viral deixa o miocárdio vulnerável para infecções por outros vírus, favorecendo a evolução da doença, com dilatação da cavidade.<sup>13</sup>

## Objetivo

Avaliar as alterações ecocardiográficas em pacientes com a forma crônica de infecção pelo vírus Chikungunya, que apresentaram sinais clínicos de acometimento cardíaco.

## Métodos

De um total de 35 pacientes encaminhados para realização de ecocardiograma, foram estudados 32 que apresentavam infecção confirmada por CHIKV com início dos sintomas maior que 5 meses (variação de 5 a 25 meses, média 13,6 meses), média etária de  $55,6 \pm 14,3$  anos, e 15 deles eram do sexo feminino. Foram excluídos dois pacientes, que apresentaram imagem ecocardiográfica inadequada para o cálculo da Fração de Ejeção do Ventrículo Esquerdo (FEVE) pelo método de Simpson biplanar, e um paciente, em que não se pôde detectar o número de segmentos miocárdicos suficientes para a análise do *Strain* Longitudinal Global (SLG) do Ventrículo Esquerdo (VE).

Todos os pacientes apresentavam diagnóstico laboratorial para CHIKV por titulação de IgM e IgG pelo teste *Enzyme-Linked Immunosorbent Assay* (ELISA), conforme recomendações da Sociedade Brasileira de Reumatologia (SBR) para complicações atípicas.<sup>14</sup> Os pacientes observaram os critérios da Declaração de Helsinque.<sup>15</sup>

Foram aferidas as dimensões e espessura das paredes do VE e o diâmetro da via de entrada do Ventrículo Direito (VD), a função sistólica do VE pela FEVE, o índice de massa e a espessura relativa das paredes, e os diâmetros da aorta e do Átrio Esquerdo (AE). O critério para determinar a dilatação do VE foi o Volume Diastólico do VE Indexado (VDVEi) para a superfície corporal, usando os valores de corte  $> 74$  mL/m<sup>2</sup> para o sexo masculino e  $> 61$  mL/m<sup>2</sup> para o feminino, correspondentes a dois desvios padrão do valor especificado na diretriz de quantificação de cavidades. A FEVE foi considerada diminuída quando  $< 54\%$ , para o sexo feminino, e  $< 52\%$ , para o sexo masculino.<sup>16</sup>

A Taxa de Aumento da Pressão Ventricular Esquerda (dP/dt), por meio da fluxometria Doppler, foi usada para avaliar a função sistólica do VE nos casos em que havia refluxo mitral, sendo considerada diminuída quando  $< 800$  mmHg/s.<sup>17</sup> Foi avaliada a função diastólica do VE pela velocidade da onda E mitral, a relação E/A, a velocidade da onda e' septal e lateral do anel mitral com Doppler tecidual, e a relação E/e' lateral (exceto nos casos de pericardite, em que foi utilizada a relação E/e' septal).<sup>18</sup> Foi determinada a velocidade de refluxo tricúspide com Doppler espectral e a velocidade do anel mitral com Doppler tecidual. No VD, foi avaliada a Excursão Sistólica do Anel Tricúspide (TAPSE). Com os métodos que analisam a deformação miocárdica, foram estimados o SLG, utilizando a média de 16 segmentos miocárdicos avaliados pelas abordagens apicais de 4, 2 e 3 câmaras,<sup>19</sup> e o *Strain* Longitudinal do AE (SLAE), pela abordagem apical de 4 câmaras. Os valores de corte utilizados foram  $< -16,6\%$  para o SLG<sup>20</sup> e  $< 22\%$  para

o SLAE.<sup>21</sup> Foram excluídos pacientes que apresentaram mais de três segmentos miocárdicos não aptos para análise de strain ou dois segmentos miocárdicos contíguos<sup>19</sup> (Figura 1).

Ao observar que havia maior dilatação do VE quanto mais tardia a evolução da infecção por CHIKV, os pacientes foram divididos, arbitrariamente, em dois grupos: Grupo A, com duração da infecção por CHIKV < 12 meses, formado por 12 pacientes, e Grupo B, com duração da doença ≥ 12 meses, formado por 20 pacientes. Os dados foram tabulados, e foram calculados a média e o desvio padrão da média. Para comparação dos Grupos A e B, foi usada a análise não pareada. A equação de regressão foi utilizada para correlacionar o SLG do VE e o SLAE com a FEVE. Os dados estatísticos foram considerados significantes quando  $p < 0,05$ .

Para realização dos exames, foi utilizado equipamento Eko7, Samsung Electronics, com transdutor P2-4BA, e software Speckle Tracking para análise da deformação miocárdica.

## Resultados

Os pacientes, encaminhados por serviços de referência em Cardiologia por apresentarem sinais clínicos de algum tipo de acometimento miocárdico, tinham, como sintomas mais frequentes, dispnéia, ortopneia, cansaço e diminuição da capacidade funcional ao Teste de Caminhada de 6 Minutos.

Entre os dados demográficos, a idade foi significativamente menor nos pacientes do Grupo B ( $p = 0,02$ ), e a altura e a superfície corporal, significativamente maiores ( $p = 0,001$  e  $p = 0,02$ , respectivamente). Os dados demográficos encontram-se na tabela 1.

Os diâmetros diastólico e sistólico do VE foram significativamente maiores no Grupo B ( $p = 0,0002$  e  $p = 0,0003$ , respectivamente), e as espessuras do septo

e da parede do VE, bem como o diâmetro da aorta, não evidenciaram diferença significativa. O diâmetro do AE ( $p = 0,005$ ), o diâmetro da via de entrada do VD ( $p = 0,004$ ) e a espessura da parede do VD ( $p = 0,05$ ) estavam aumentados no Grupo B. As dimensões do VE e VD encontram-se na tabela 2.

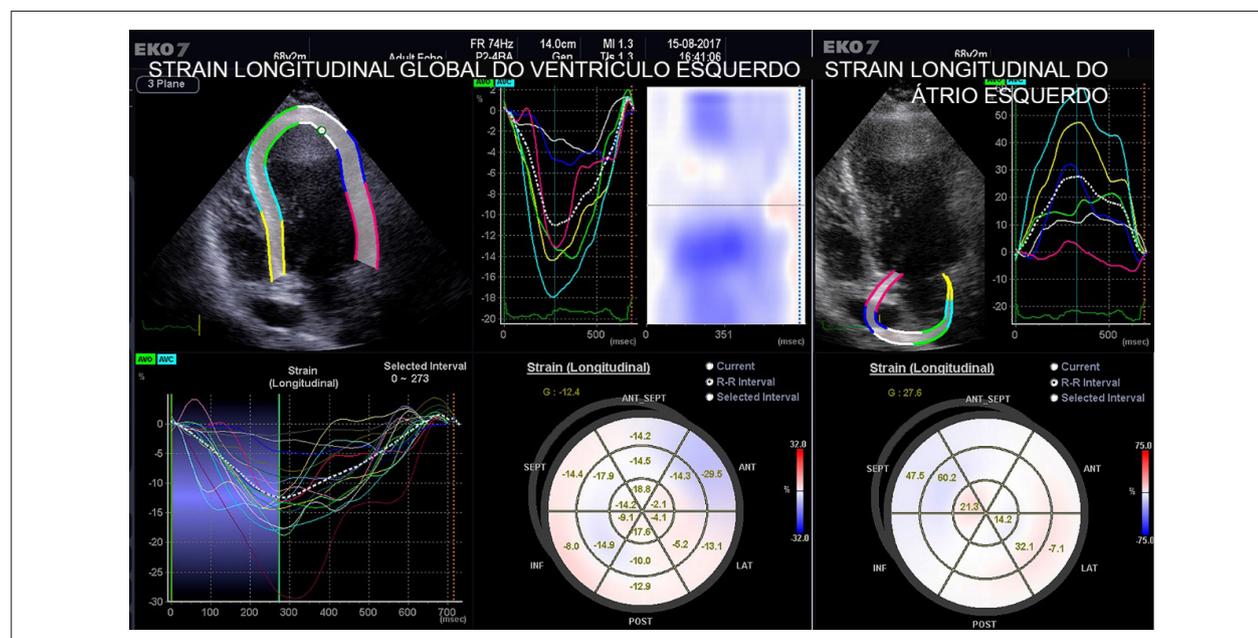
Os pacientes do Grupo A apresentaram volume diastólico do VE e VDVEi significativamente menores que os do Grupo B ( $p = 0,0002$  e  $p = 0,002$ , respectivamente). A massa ventricular foi significativamente maior nos pacientes do Grupo B ( $p = 0,03$ ), mas o índice de massa não apresentava diferença significativa. A espessura relativa das paredes era significativamente menor nos pacientes do Grupo B ( $p = 0,002$ ). O volume do AE foi maior nos pacientes do Grupo B ( $p = 0,04$ ), mas, quando indexado para a superfície corporal, não mostrou diferença significativa. Os volumes do VE e a massa miocárdica encontram-se na tabela 3.

A FEVE foi significativamente menor nos pacientes do Grupo B ( $p = 0,001$ ), e o  $dp/dt$ , obtido em dez pacientes do Grupo A e em 17 pacientes do Grupo B, não evidenciou diferença significativa.

A TAPSE e a velocidade de refluxo tricúspide não evidenciaram diferenças significativas entre os grupos.

O SLG estava diminuído em ambos os grupos, mas sem diferença significativa entre eles. Quando comparado com a FEVE pela equação de regressão linear em todos os pacientes, o SLG mostrou significativa correlação ( $r = 0,74$ ;  $r^2 = 0,55$ ;  $p < 0,00001$ ). No Grupo A, a correlação entre FEVE e SLG foi significativa ( $r = 0,70$ ;  $r^2 = 0,49$ ;  $p = 0,01$ ) e, no Grupo B, apresentou correlação mais significativa ( $r = 0,79$ ;  $r^2 = 0,62$ ;  $p < 0,00001$ ).

O SLAE estava significativamente diminuído no Grupo B ( $p = 0,04$ ). Quando avaliado em todos os pacientes, o



**Figura 1** – Paciente com infecção por vírus Chikungunya, fase crônica. Determinação do strain longitudinal global em 16 segmentos miocárdicos (esquerda). Determinação do strain longitudinal do átrio esquerdo pela abordagem apical de 4 câmaras.

Tabela 1 – Dados demográficos

Grupo	n	Sexo	Idade (anos)	Duração fase crônica (meses)	Peso (kg)	Altura (cm)	Superfície corporal (m <sup>2</sup> )	
A	12	Feminino: 8	M	62,08	8,75	67,08	156,08	1,66
		Masculino: 4	DP	15,09	1,66	19,87	9,52	0,26
B	20	Feminino: 7	M	51,65	16,50	74,40	165,30	1,81
		Masculino: 13	DP	12,58	4,14	14,00	6,46	0,16
Valor da probabilidade				0,02	< 0,0001	0,12	0,001	0,02

M: média; DP: desvio padrão.

Tabela 2 – Dimensões dos ventrículos esquerdo (VE) e direito (VD)

Grupo		DdVE (mm)	DsVE (mm)	EdS (mm)	EdP (mm)	AO (mm)	AE (mm)	DdVD (mm)	Espes VD (mm)
A	M	45,83	32,33	9,00	8,75	31,00	31,33	30,77	5,81
	DP	8,01	7,67	1,48	1,36	3,95	6,92	3,78	0,88
B	M	56,00	42,40	8,95	8,80	32,25	37,45	34,63	5,33
	DP	6,39	6,74	1,70	1,51	4,01	5,51	3,73	0,71
Valor da probabilidade		0,0002	0,0003	0,5	0,5	0,20	0,005	0,004	0,05

DdVE: diâmetro diastólico do ventrículo esquerdo; DsVE: diâmetro sistólico do ventrículo esquerdo; EdS: espessura diastólica do septo; EdP: espessura diastólica da parede; AO: diâmetro da aorta; AE: diâmetro do átrio esquerdo; DdVD: diâmetro diastólico do ventrículo direito; Espes VD: espessura da parede do ventrículo direito; M: média; DP: desvio padrão.

SLAE apresentou significativa correlação com a FEVE, como evidenciado pela correlação geométrica ( $r = 0,71$ ;  $r^2 = 0,51$ ;  $p < 0,00001$ ). No Grupo B, o SLAE estava diminuído em 30% dos pacientes com significativa correlação com a FEVE ( $r = 0,78$ ;  $r^2 = 0,61$ ;  $p = 0,00001$ ). No Grupo A, a diminuição do SLAE em 21% dos pacientes não mostrou correlação significativa com a FEVE ( $r = 0,55$ ;  $r^2 = 0,30$ ;  $p = 0,06$ ). Os dados de função do VE e VD encontram-se na tabela 4.

No Grupo A, a função diastólica foi normal em quatro pacientes, indeterminada em um, grau 1 em cinco, e grau 2 em dois. No Grupo B, a função diastólica foi indeterminada em dois pacientes, grau 1 em três, grau 2 em nove e grau 3 em seis. A velocidade da onda E mitral não apresentou diferença significativa entre os grupos. A relação E/A foi significativamente maior no Grupo B ( $p = 0,02$ ). A onda e' lateral, a onda e' septal e a relação E/e' não mostraram diferenças significativas entre os grupos. Os dados do fluxo mitral e as velocidades do Doppler tecidual encontram-se na tabela 5.

Em dois pacientes do Grupo A e em cinco do Grupo B, havia alteração segmentar da contratilidade de distribuição irregular, associada à hipocontratilidade difusa das paredes, com acinesia ou discinesia de alguns segmentos. Os segmentos que apresentaram maior número de acometimentos foram, pela ordem de frequência: medial anterolateral e apical lateral; basal anteroseptal e basal inferoseptal; medial inferoseptal, basal inferior e basal inferolateral; e medial anterior, medial anteroseptal, apical anterior, apical septal e apical inferior (Figura 2). Nenhum paciente tinha antecedentes de dor precordial ou doença coronária na história clínica, nem sinais claros de infarto do miocárdio ao Eletrocardiograma (ECG),

conforme informado pelo serviço que solicitou o ecocardiograma. Sete pacientes (quatro do Grupo A) estavam em tratamento de hipertensão arterial; dois pacientes do Grupo A e dois do Grupo B recebiam tratamento para diabetes melito tipo 1.

Hipertrofia excêntrica do VE e remodelamento concêntrico das paredes foram observados em 14 pacientes (Grupo A: quatro pacientes com remodelamento concêntrico e três com hipertrofia excêntrica; Grupo B: um paciente com remodelamento concêntrico e seis pacientes com hipertrofia excêntrica).

O espessamento pericárdico, observado em três pacientes, não apresentou alterações da função sistólica, quando avaliada pela FEVE. Em um paciente com espessamento pericárdico, havia sinais sugestivos de restrição do enchimento ventricular direito, com variação respiratória do fluxo tricúspide maior que 20%, dispneia, hepatomegalia, diminuição do SLG do VE (-14,3%), diminuição do TAPSE (1,34 cm) e diminuição da onda e' lateral (7 cm/s) com onda e' septal normal (9 cm/s).

Em relação aos refluxos valvares, no Grupo A, quatro pacientes apresentavam insuficiência valvar moderada ou importante (um paciente com insuficiência mitral importante, um com insuficiência tricúspide importante e dois com insuficiência aórtica moderada). Os demais pacientes não tinham refluxos, ou os refluxos foram considerados discretos. No Grupo B, cinco pacientes tinham refluxos moderados (três mitrais e dois aórticos). Os demais pacientes não apresentavam refluxos, ou os refluxos foram considerados discretos. Nenhum paciente apresentou estenoses valvares.

Um paciente do Grupo A e outro do B apresentavam fibrilação atrial. Quatro pacientes do Grupo A e cinco do B apresentavam outros tipos de arritmia, principalmente extrassístoles.

**Tabela 3 – Volumes do ventrículo esquerdo (VE) e do átrio esquerdo (AE), e massa do VE**

Grupo		VDF (mL)	VDFi (mL/m <sup>2</sup> )	Massa (g)	Índice de massa do VE (g/m <sup>2</sup> )	Espessura relativa das paredes	Volume do AE (mL)	VoAEi (mL/m <sup>2</sup> )
A	M	96,43	58,73	143,83	86,94	0,40	56,92	34,52
	DP	38,72	24,87	62,71	37,31	0,07	23,07	13,29
B	M	159,01	88,32	193,18	106,22	0,32	72,50	40,04
	DP	46,06	26,38	71,00	35,53	0,07	24,73	13,59
Valor da probabilidade		0,0002	0,002	0,03	0,08	0,002	0,04	0,1

VDF: volume diastólico final do ventrículo esquerdo; VDFi: volume diastólico final indexado para superfície corporal; VoAEi: volume do átrio esquerdo indexado para superfície corporal; M: média; DP: desvio padrão.

**Tabela 4 – Dados de função sistólica dos ventrículos esquerdo (VE) e direito. Parâmetros de deformação do VE e átrio esquerdo (AE).**

Grupo		FEVE (%)	dP/dt (mmHg/s)	TAPSE (cm)	Velocidade do refluxo tricúspide (m/s)	SLG VE (%)	SLAE (%)
A	M	45,58	823,30	1,89	2,51	-11,91	37,91
	DP	10,45	321,30	0,44	0,25	4,41	17,29
B	M	38,25	663,29	1,87	2,72	-10,33	27,55
	DP	6,41	123,27	0,55	0,28	3,76	15,19
Valor da probabilidade		0,001	0,08	0,46	0,08	0,14	0,04

FEVE: fração de ejeção do ventrículo esquerdo; dP/dt: taxa de aumento da pressão ventricular esquerda; TAPSE: excursão sistólica do anel tricúspide; SLG: strain longitudinal global; SLAE: strain; M: média; DP: desvio padrão.

**Tabela 5 – Fluxo mitral e Doppler tecidual**

Grupo		Onda E mitral (cm/s)	Relação E/A	Onda e' lateral (cm/s)	Onda e' septal (cm/s)	Relação E/e'
A	M	77,58	0,84	10,92	8,70	7,75
	DP	27,50	0,27	3,58	2,67	3,62
B	M	72,53	1,60	9,76	7,95	8,01
	DP	17,99	1,45	3,21	3,50	2,88
Valor da probabilidade		0,27	0,02	0,18	0,29	0,41

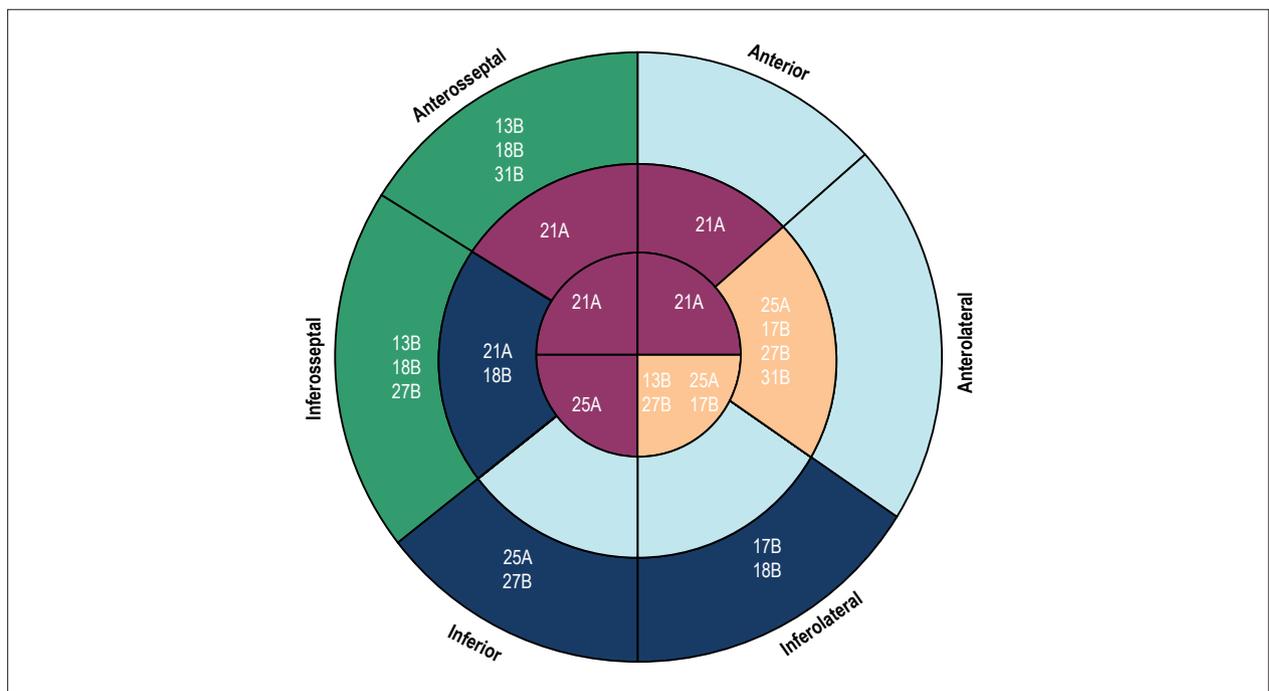
M: média; DP: desvio padrão.

## Discussão

Embora existam poucos dados na literatura, as complicações atípicas da febre Chikungunya, descritas como infrequentes, são muito importantes, devido à alta prevalência da doença em períodos epidêmicos. Mais da metade das complicações atípicas são cardiovasculares, produzindo importante e, aparentemente, progressivo e permanente dano miocárdico.<sup>10,12</sup> No presente trabalho, observamos que a hipocontratibilidade difusa do VE com dimensão da cavidade preservada foi a forma mais comum no primeiro ano da forma crônica (78% dos casos sem considerar os pacientes com espessamento pericárdico), e a dilatação da cavidade com hipocontratibilidade difusa foi mais frequente

na evolução mais tardia (90% dos casos). Provavelmente, ambas constituem formas evolutivas do processo infeccioso. Trabalhos da literatura, em casos de disfunção sistólica sem dilatação da cavidade, evidenciaram, pela Ressonância Magnética Cardíaca (RMC)<sup>22</sup> e pela biópsia miocárdica,<sup>23</sup> inflamação miocárdica compatível com miocardite. Os casos com dilatação da cavidade com diminuição dos parâmetros de função sistólica do VE apresentam critérios compatíveis com cardiomiopatia dilatada.<sup>24,25</sup>

Todos os pacientes estudados estavam na fase crônica da infecção por CHIKV, com tempo de evolução  $\geq 5$  meses. Eles foram encaminhados para realização de ecocardiograma, por apresentarem algum sintoma de envolvimento cardíaco,



**Figura 2** – Mapa polar dos 16 segmentos miocárdicos com as alterações segmentares observadas em sete pacientes. O número e a letra em cada segmento indica o número e grupo de cada caso.

sem nenhuma outra triagem prévia. Trata-se, portanto, de um estudo observacional em um grupo selecionado de pacientes, não representativo da população geral de pacientes infectados por CHIKV, mas de grande importância, porque mostra alterações cardíacas graves e, aparentemente, progressivas.

A separação em Grupos A e B, de acordo com o tempo de evolução maior ou menor que 12 meses, foi realizada de forma arbitrária, com base na observação do predomínio da dimensão diastólica do VE preservada antes do primeiro ano de evolução e da dilatação da cavidade na evolução mais tardia. Esta observação foi reportada por outros autores.<sup>10</sup>

As diferenças encontradas na média etária, na estatura e na superfície corporal dos pacientes dos Grupos A e B podem ser decorrentes do pequeno tamanho da amostra estudada, não havendo outras causas para tal variação.

O aumento dos diâmetros do VE, sem alteração da espessura parietal, e o aumento do tamanho do AE, da via de entrada do VD e da espessura parietal do VD, observados no Grupo B, sugerem maior acometimento miocárdico nas fases mais tardias da evolução crônica da infecção por CHIKV. Isto parece estar corroborado pelo aumento do volume diastólico final do VE e do volume diastólico do VE indexado, pela manutenção do índice de massa, pela diminuição da espessura relativa das paredes e pela significativa diminuição da FEVE, parâmetros estes que indicam dilatação da cavidade, sem hipertrofia compensatória, com disfunção sistólica importante. Deve ser lembrado que três pacientes com espessamento pericárdico do Grupo A apresentavam FEVE normal. O volume absoluto do AE estava aumentado no Grupo B, mas, quando indexado, não mostrou diferença significativa entre os grupos, provavelmente pela dispersão em torno da

média e pelo efeito da maior superfície corporal observada neste grupo. A  $dp/dt$  do VE, embora mais diminuída no Grupo B, não teve diferença significativa quando comparada com o Grupo A, provavelmente devido à influência da pré-carga (aumento da pressão do AE nos casos em que havia disfunção diastólica graus 2 e 3). A TAPSE não mostrou diferença entre os grupos, sugerindo função sistólica do VD preservada, mesmo com maior diâmetro da cavidade e maior espessura da parede, dados que sugerem remodelamento desta câmara, podendo estar relacionado ao aumento da velocidade do refluxo tricúspide observado no Grupo B.

A diminuição do SLG foi observada em ambos os grupos, sem diferença significativa entre eles. Dois pacientes do Grupo A, que apresentavam sinais de espessamento pericárdico, e um paciente do Grupo B, que tinha FEVE diminuída, tinham SLG do VE normal. Em um caso de espessamento pericárdico do Grupo A que tinha FEVE normal, o SLG do VE estava diminuído. Este paciente apresentava sinais sugestivos de constrição pericárdica, com variação respiratória do fluxo tricúspide, diminuição da onda e' lateral com manutenção da onda e' septal e diminuição do TAPSE. Este paciente apresentava, também, acometimento neurológico manifestado por crises convulsivas frequentes.

Os casos de hipertrofia ventricular esquerda, na forma de hipertrofia excêntrica ou remodelamento concêntrico foram frequentes (65,6% dos pacientes), com a associação de hipocontratilidade difusa das paredes e, em alguns casos, com arritmias (34,4% dos pacientes), dados também observados na literatura.<sup>12</sup> A hipertrofia ventricular na forma de remodelamento concêntrico foi mais frequente nos pacientes do Grupo A (58% dos pacientes; quatro com remodelamento concêntrico e três com hipertrofia excêntrica) e menos

frequente nos do Grupo B (35% dos pacientes, um com remodelamento concêntrico e seis com hipertrofia excêntrica). Embora a causa da hipertrofia não esteja esclarecida, a reação inflamatória do miocárdio e o edema intersticial podem ser fatores que contribuem para a mesma.

Em alguns casos (22% dos pacientes), havia alteração segmentar da contratilidade, mas sem evidência clara de associação com os territórios de irrigação miocárdica. Nenhum paciente tinha antecedentes prévios de dor precordial ou doença coronária conhecida, conforme a história clínica fornecida pelos serviços que encaminharam os pacientes. Isto parece corroborar os achados da literatura, que não associam as alterações segmentares a infarto do miocárdio na forma crônica em víruses semelhantes.<sup>25,26</sup> Na forma aguda, foi observado infarto do miocárdio em 1% dos casos de complicações atípicas, metade em pacientes previamente saudáveis.<sup>27,28</sup>

As comorbidades mais frequentes foram hipertensão arterial e diabetes tipo 1, todas em tratamento clínico.<sup>29</sup>

Em relação à função diastólica, observamos prevalência de função diastólica normal ou alteração do relaxamento no Grupo A, além de maior número de pacientes com disfunção pseudonormal ou enchimento restritivo no Grupo B, sugerindo que os pacientes com mais longa evolução da infecção por CHIKV apresentam maior disfunção miocárdica e pressão atrial mais elevada.

A função ventricular direita, avaliada pelo TAPSE, estava diminuída em 31% dos pacientes com infecção crônica por CHIKV (25% no Grupo A e 35% no Grupo B), com as dimensões do VD e a espessura da parede livre do VD aumentadas nos pacientes do Grupo B. Estes dados sugerem acometimento biventricular em um número significativo de casos.

Refluxos valvares mitral e aórtico (a maioria moderados) foram observados em vários pacientes de ambos os grupos, não podendo se estabelecer uma relação com as alterações da contratilidade miocárdica.

### Limitações

A principal limitação foi a seleção dos pacientes, realizada por solicitação direta do estudo ecocardiográfico, apenas em pacientes que apresentavam algum tipo de sintoma cardiovascular detectado em serviços especializados em Cardiologia, para onde são encaminhados pacientes da rede pública de saúde. Outra limitação foi a não inclusão de pacientes na fase aguda, principalmente devido à demora da confirmação diagnóstica e ao aparecimento mais tardio dos sintomas cardiovasculares. O limitado número de pacientes, tendo em conta o caráter epidêmico da doença, deu-se pelo contexto regional da seleção dos pacientes, provenientes de centros especializados, e não diretamente dos centros de atendimento primário.

Não temos registros de regressão das alterações miocárdicas na fase crônica da infecção por CHIKV pelo fato de não ter sido realizado seguimento destes pacientes. Como o mecanismo

de ação do CHIKV é uma combinação entre destruição celular, processo inflamatório e grande vulnerabilidade para o envolvimento miocárdico com outros vírus e microrganismos, é possível que constitua um processo irreversível.

### Conclusão

A diminuição dos parâmetros de função sistólica do ventrículo esquerdo, evidenciada pela diminuição da fração de ejeção do ventrículo esquerdo e do *strain* longitudinal global, foi observada na maioria dos pacientes com infecção crônica por vírus Chikungunya, exceto nos casos em que existia espessamento pericárdico, nos quais a função do ventrículo esquerdo estava preservada. No primeiro ano da evolução crônica, as dimensões do ventrículo esquerdo estavam dentro do normal e, após 1 ano de evolução, a maioria dos pacientes apresentou dilatação da cavidade. Outros dados importantes foram o remodelamento concêntrico do ventrículo esquerdo, mais frequente no primeiro ano, e a hipertrofia excêntrica, mais comum após 1 ano de evolução. Alterações segmentares sem correlação com os territórios de irrigação miocárdica foram observadas em quase um quarto dos casos, assim como alta incidência de arritmias. Todos estes achados, acompanhados de sintomas clínicos de acometimento cardíaco, sugerem o caráter progressivo da doença.

A ecocardiografia cumpre importante papel na detecção de alterações cardiovasculares causadas pela febre Chikungunya e deve ser utilizada como método diagnóstico de primeira linha, após a comprovação da infecção, para iniciar o tratamento adequado já na fase aguda, o que provavelmente deve minimizar os efeitos deletérios da doença.

### Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa: Del Castillo JM; Obtenção de dados: Del Castillo JM, Alencar GMP, Nóbrega MVD, Mazzarollo C, Diniz JV; Análise e interpretação dos dados: Del Castillo JM, Alencar GMP; Análise estatística: Del Castillo JM, Sena ADM; Redação do manuscrito: Del Castillo JM; Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Del Castillo JM, Alencar GMP, Nóbrega MVD, Mazzarollo C, Diniz JV, Albuquerque ES, Sena ADM, Silveira CAM, Osella OFS; Obtenção de dados bibliográficos: Alencar GMP, Nóbrega MVD.

### Potencial Conflito de Interesses

Declaro não haver conflito de interesses pertinentes.

### Fontes de Financiamento

O presente estudo não teve fontes de financiamento externas.

### Vinculação Acadêmica

Não há vinculação deste estudo a programas de pós-graduação.

## Referências

1. Figueiredo MLC, Figueiredo LTM. Emerging alphaviruses in the Americas: Chikungunya and Mayaro. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2014; 47(6):677-83.
2. Robinson MC. An epidemic of virus disease in Southern Province, Tanganyica Territory, in 1952-53. I. Clinical features. *Trans R Soc Trop Med Hyg*. 1955; 49(1):28-32.
3. Honório NA, Câmara DCP, Calvet GA, Brasil P. Chikungunya: uma arbovirose em estabelecimento e expansão no Brasil. *Cad Saúde Pública*. 2015; 31(5):906-8.
4. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria da Vigilância em Saúde. Monitoramento dos casos de dengue, febre de Chikungunya e febre pelo vírus ZIKA até a Semana Epidemiológica 48, 2015. Boletim Epidemiológico. 2015;46(44):1-9.
5. Pan American Health Organization (PAHO). World Health Organization (WHO). Number of reported cases of Chikungunya Fever in the Americas by country or territory. [Cited in 2017 Jan 10]. Available from: <https://www.paho.org/hq/index.php?option>
6. Pan American Health Organization (PAHO). World Health Organization (WHO). Number of reported cases of Chikungunya fever in the Americas, by country or territory. Epidemiological week 39. [Cited in 2017 Dec 12]. Available from: [www.paho.org/hq/images/stories/AD/HSD/IR/ViralDiseases/Chikungunya/CHIK-Data-Caribbean-2017-EW.39.jpg](http://www.paho.org/hq/images/stories/AD/HSD/IR/ViralDiseases/Chikungunya/CHIK-Data-Caribbean-2017-EW.39.jpg)
7. Pialoux G, Gauzere BA, Jaureguierry S, Strobel M. Chikungunya, an epidemic arbovirosis. *Lancet Infect Dis*. 2007; 7(5):319-27.
8. Gerardin P, Barau G, Michault A, Bintner M, Randrianaivo H, Chocker G, et al. Multidisciplinary prospective study of mother-to-child chikungunya virus infections on the islands of La Reunion. *Plos Med*. 2008;5(3):e60.
9. Stalkowsky F, Talarmin F, Grivard P, Souab A, F, Schuffenecker I, Roux K, et al. Prospective study of Chikungunya virus acute infection in the island of La Réunion during the 2005-2006 outbreak. *Plos One*. 2009;4(10):e7603.
10. Obeyesekere I, Hermon Y. Arbovirus heart disease: myocarditis and cardiomyopathy following dengue and chikungunya fever. A follow-up study. *Am Heart J*. 1973;85(2):186-94.
11. Rajapakse S, Rodrigo C, Rajapakse A. Atypical manifestations of chikungunya infection. *Trans R Soc Trop Med Hyg*. 2010;104(2):89-96.
12. Alvarez MF, Bolívar-Mejía A, Rodrigues-Morales AJ, Ramirez-Vallejo E. Cardiovascular involvement and manifestations of systemic Chikungunya virus infection: A systematic review [version 2; referees: 2 approved, 1 approved with reservations]. Version 2. *F1000Research* 2017 May;6:390.
13. Kühl U, Pauschinger M, Noutsias M, Seeberg B, Bock T, Lassner D, et al. High prevalence of viral genomes and multiple viral infections in the myocardium of adults with "Idiopathic" left ventricular dysfunction. *Circulation*. 2005; 111(7): 887-93.
14. Marques CDL, Duarte AL, Ranzolin A, Dantas AT, Cavalcanti NG, Gonçalves RSC, et al. Recomendações da Sociedade Brasileira de Reumatologia para diagnóstico e tratamento da febre Chikungunya. Parte 1. Diagnóstico e situações especiais. *Rev Bras Reumatol*. 2017;57(S2):s421-37.
15. World Medical Association Declaration of Helsinki. Recommendations guiding physicians in biomedical research involving human subjects. *JAMA*. 1997; 277:925-926.
16. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, Afilalo J, Armstrong A, Ernande L, et al. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: An update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiogr*. 2015;28(1):1-39.
17. Chengode S. Left ventricular global systolic function assessment by echocardiography. *Ann Card Anaesth*. 2016; 19(Supplement):S26-S34.
18. Nagueh SF, Smiseth OA, Appleton CP, Byrd BF, Dokainish H, Edvardsen T, et al. Recommendations for the Evaluation of Left Ventricular Diastolic Function by Echocardiography: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiogr*. 2016;29(4):277-314.
19. Mor-Avi V, Lang RM, Badano LP, Belohlavek M, Cardim NM, Derumeaux G, et al. Current and evolving echocardiographic techniques for the quantitative evaluation of cardiac mechanics: ASE/EAE Consensus Statement on Methodology and Indications Endorsed by the Japanese Society of Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr*. 2011;24(3):277-313.
20. Zoroufian A, Razmi T, Taghavi-Shavazi M, Lotfi-Tokaldany M, Jalali A. Evaluation of subclinical left ventricular dysfunction in diabetic patients: longitudinal strain velocities and left ventricular dyssynchrony by two-dimensional speckle tracking echocardiography study. *Echocardiography*. 2014; 31(4):456-63.
21. Morris DA, Takeuchi M, Krisper M, Köhncke C, Bekfani T, Carstensen T, et al. Normal values and clinical relevance of left atrial myocardial function analysed by speckle-tracking echocardiography: multicentre study. *Eur Heart J*. 2015; 16(4):364-72.
22. Santos ECL, Figueiredo EA, Cintra RA, Sá MP, Lima GC. Acute myocarditis owing to Chikungunya virus assessed by cardiac magnetic resonance imaging. *Arq Bras Cardiol Cardiovasc Imaging*. 2018; 31(1):70-1.
23. Lemant J, Boisson V, Winer A, Thibault L, André H, Tixier F, et al. Serious acute Chikungunya virus infection requiring intensive care during the Reunion Island outbreak in 2005-2006. *Crit Care Med*. 2008; 36(9):2536-41.
24. Pinto YM, Elliott PM, Arbustini E, Adler Y, Anastakis A, Böhm M, et al. Proposal for a revised definition of dilated cardiomyopathy, hypokinetic non-dilated cardiomyopathy, and its implications for clinical practice: a position statement of the ESC working group on myocardial and pericardial diseases. *Eur Heart J*. 2016;37(23):1850-8.
25. Simon F, Paule P, Oliver M. Case report. Chikungunya virus-induced myopericarditis: toward an increase of dilated cardiomyopathy in countries with epidemics? *Am J Trop Med Hyg*. 2008;78(2):212-3.
26. Tahir H, Daruwalla V, Hayat S. Myocarditis leading to severe dilated cardiomyopathy in a patient with dengue fever. *Case Rep Cardiol*. 2015;2015:319312.
27. Perti T, Lucero-Obusan CA, Schirmer PL, Winters MA, Holodniy M. Chikungunya fever cases identified in the Veterans Health Administration System, 2014. *PLoS Negl Trop Dis*. 2016;10(5):e0004630.
28. Economopoulou A, Dominguez M, Helync B, Sissoko D, Whicmann O, Quennel P, et al. Atypical Chikungunya virus infections: clinical manifestations, mortality and risk factors for severe disease during the 2005-2006 outbreak on Réunion. *Epidemiol Infect*. 2009;137(4):534-41.
29. Hidalgo-Zambrano DM, Jimenez-Canizales DE, Alzate-Piedrahita JA, Medina-Gaitan DA, Rodriguez-Morales AJ. Electrocardiographic changes in patients with Chikungunya fever. *Rev Panam Infectol*. 2016;18(1):13-5.