



UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIRURGIA

CATARINA COELHO DE ALMEIDA

**LINFOCINTIGRAFIA DOS MEMBROS INFERIORES DOS PORTADORES DE
FEBRE CHIKUNGUNYA**

Recife
2017

CATARINA COELHO DE ALMEIDA

**LINFOCINTIGRAFIA DOS MEMBROS INFERIORES DOS PORTADORES DE
FEBRE CHIKUNGUNYA**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Cirurgia da Universidade Federal de Pernambuco, como requisito parcial para obtenção do título de mestre em cirurgia. Área de concentração: Cirurgia.

Orientador (a): Prof. Dr. José Lamartine de Andrade Aguiar

Coorientador (a): Prof. Dr. Esdras Marques Lins

Recife

2017

Catálogo na Fonte
Bibliotecário: Rodrigo Leopoldino Cavalcanti I, CRB4-1855

A4471 Almeida, Catarina Coelho de.
Linfocintigrafia dos membros inferiores dos portadores de febre chikungunya / Catarina Coelho de Almeida. – 2017.
78 f. : il. ; tab. ; 30 cm.

Orientador : José Lamartine de Andrade Aguiar.
Dissertação (Mestrado) – Universidade Federal de Pernambuco.
Centro de Ciências Médicas. Programa de Pós-Graduação em Cirurgia.
Recife, 2017.

Inclui referências, apêndice e anexos.

1. Febre de Chikungunya. 2. Linfedema. 3. Extremidade Inferior. 4. Linfocintigrafia. 5. Vasos Linfáticos. 6. Anormalidades Linfáticas. I. Aguiar, José Lamartine de Andrade (Orientador). II. Título.

617

CDD (23.ed.)

UFPE (CCS2022-036)

CATARINA COELHO DE ALMEIDA

**LINFOCINTIGRAFIA DOS MEMBROS INFERIORES DOS PORTADORES DE
FEBRE CHIKUNGUNYA**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Cirurgia da Universidade Federal de Pernambuco, como requisito parcial para obtenção do título de mestre em cirurgia. Área de concentração: Cirurgia.

Aprovada em: 15/02/2017

Banca examinadora:

José Lamartine de Andrade Aguiar
Universidade Federal de Pernambuco

Rodrigo Pessoa Cavalcanti Lira
Universidade Federal de Pernambuco

Simone Cristina Soares Brandão
Universidade Federal de Pernambuco

RECIFE
2017

RESUMO

A Febre Chikungunya é uma arbovirose emergente causada pelo vírus da Chikungunya (CHIKV) caracterizada por febre aguda, cefaleia, mialgia e poliartralgia. Durante o surto desta doença em Pernambuco, em 2016, foi diagnosticada a presença de linfedema nos membros inferiores (MMII) em vários pacientes. No entanto, não há até o presente momento, dados na literatura sobre a lesão de vasos linfáticos na Febre Chikungunya. Caracterizar clinicamente o edema linfático e avaliar, através da linfocintigrafia, as alterações linfáticas nos MMII de pacientes com Febre Chikungunya. Foi realizado um estudo observacional prospectivo em uma coorte hospitalar no período de março a novembro de 2016. Todos os pacientes estavam na fase aguda ou subaguda da doença e foram submetidos a avaliação clínica e a linfocintigrafia dos MMII na admissão e 90 dias após. As linfocintigrafias foram realizadas após a administração subcutânea de Dextran-70 marcada com tecnécio-99m no primeiro espaço interdigital de cada pé e foram obtidas imagens dinâmicas de bacia anterior durante 30 minutos, imediatamente após a injeção do radiofármaco, e imagens de corpo inteiro após 1 e 4 horas, quando necessárias. Trinta e dois pacientes [idade média $59,5 \pm 14,11$ anos, 27 (84,4%) sexo feminino] participaram deste estudo. Dezesseis possuíam pesquisa da IgM positiva para Febre Chikungunya. Todos tinham linfedema dos MMII e em 6 (18,8%) pacientes o edema era unilateral. Quanto a classificação do linfedema, 19 (59,4%) pacientes apresentavam linfedema grau I e 13 (40,6%), grau II. À linfocintigrafia, 55 (86%) MMII apresentaram anormalidades na drenagem linfática. O retardo no tempo de visualização dos linfonodos pélvicos foi a alteração mais frequente presente em 40 (62,5%) MMII na linfocintigrafia inicial. Vinte e nove (90,6%) pacientes retornaram para reavaliação clínica. Destes, 16 pacientes (55,2%) persistiam com linfedema e o retardo no tempo de visualização dos linfonodos pélvicos permaneceu como a alteração mais frequente à linfocintigrafia presente em 23 (57,5%) dos MMII avaliados. Os pacientes incluídos no estudo com Febre Chikungunya apresentaram linfopatia em mais de 80% dos membros inferiores com edema estudados através da linfocintigrafia. As alterações linfáticas persistiram em cerca de 65% dos membros reavaliados após 90 dias.

Palavras-chave: febre chikungunya; linfedema; membros inferiores; linfocintigrafia; vasos linfáticos; anormalidades linfáticas.

ABSTRACT

Chikungunya fever is an emerging arbovirus disease caused by Chikungunya virus (CHIKV) characterized by acute fever, headache, myalgia and polyarthralgia. During the outbreak of this disease in Pernambuco, in 2016, the presence of lower limbs (LL) lymphedema was diagnosed in several patients. However, until now, there is no literature available on lymphatic vessel injury secondary to Chikungunya Fever. Clinically characterize the lymphatic edema and evaluate, through lymphoscintigraphy, lymphatic alterations in the LL of patients with Chikungunya Fever. A prospective observational study in a hospital cohort was held from March to November 2016. All patients were in the acute or subacute phase of the disease and underwent clinical evaluation and lymphoscintigraphy of the LL on admission and 90 days after. Lymphoscintigraphy was performed after subcutaneous administration of Dextran – 70 labeled with technetium-99m in the first interdigital space of each foot, and anterior dynamic images of the pelvis were obtained for 30 minutes immediately after the injection and whole body images after 1 and 4 hours, when necessary. Thirty-two patients [mean age 59.5 ± 14.11 years, 27 (84.4%) female] participated in this study. Sixteen had IgM positive for Chikungunya fever. All of them had lymphedema of the LL and only 6 (18.8%) patients presented with unilateral edema. Regarding the classification of lymphedema, 19 (59.4%) patients presented grade I lymphedema and 13 (40.6%) grade II, lymphedema. Lymphoscintigraphy abnormalities were present in 55 (86%) LL at the initial lymphoscintigraphy. The delay in time for visualization of pelvic lymph nodes was the most frequent alteration present in 40 (62.5%) LL at the initial lymphoscintigraphy. Twenty-nine (90.6%) patients returned for clinical reevaluation. Among these, 16 (55.2%) patients persisted with lymphedema and the delay in the time for visualization of the pelvic lymph nodes remained the most frequent lymphoscintigraphic alteration present in 23 (57,5%) LL evaluated. The patients with Chikungunya Fever included at this study presented lymphopathy in more than 80% of the lower limbs with edema evaluated through lymphoscintigraphy. The lymphatic alterations persisted in about 65% of the LL reassessed after 90 days.

Keywords: chikungunya fever; lymphedema; lower limb; lymphoscintigraphy; lymphatic vessels; lymphatic abnormalities.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1	Lesão necrótica nasal em paciente portador de Febre Chikungunya.	19
Figura 2	Necrose de dedos da mão em paciente portador Febre Chikungunya.	19
Figura 3	Seleção e avaliação dos pacientes do estudo.	26
Figura 4	Paciente incluído no estudo com linfedema dos MMII de aspecto cilíndrico e em dorso do pé.	27
Figura 5	Paciente incluído no estudo com linfedema em dorso do pé bilateral.	27
Figura 6	Imagens linfocintográficas da bacia adquiridas com intervalos de 1 minuto com ausência de visualização dos linfonodos pélvicos a esquerda após 30 minutos.	36
Figura 7	Linfocintigrafia evidenciando vasos linfáticos mal definidos à esquerda e linfonodos pélvicos visualizados após 60 minutos.	37
Figura 8	Linfocintigrafia evidenciando vasos linfáticos mal definidos, presença de linfonodo profundo e linfonodos pélvicos visualizados após 30 minutos à esquerda.	38
Figura 9	Linfocintigrafia evidenciando presença de linfonodo profundo à esquerda e pélvicos visualizados em 15 minutos.	39
Figura 10	Linfocintigrafia evidenciando vasos linfáticos mal definidos e linfonodos pélvicos pobremente visualizados após 4 horas à esquerda.	40

LISTA DE TABELAS

Tabela 1	Interpretação das imagens linfocintigráficas.	23
Tabela 2	Distribuição dos pacientes portadores de edema dos MMII segundo o gênero, membros com linfedema e classificação do linfedema.	28
Tabela 3	Distribuição dos pacientes portadores de edema dos MMII segundo pesquisa de IgM para Dengue e Febre Chikungunya.	29
Tabela 4	Parâmetros linfocintigráficos da linfocintigrafia inicial (Linfo. 1).	31
Tabela 5	Parâmetros linfocintigráficos da linfocintigrafia de controle (Linfo. 2).	34

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

CHIKV	Vírus Chikungunya
et al.	e outros
HAS	Hipertensão arterial sistêmica
HC- UFPE	Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Pernambuco
IgM	Imunoglobulina M
IgG	Imunoglobulina G
Linfo. 1	Linfocintigrafia 1
Linfo. 2	Linfocintigrafia 2
MID	Membro inferior direito
MIE	Membro inferior esquerdo
MMII	Membros inferiores
Nm	Nanômetro
PCR	Reação em cadeia da polimerase
SE	Semana Epidemiológica
^{99m} Tc	Tecnécio 99 meta-estável

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	10
2	OBJETIVOS	12
	2.1 OBJETIVOS PRIMÁRIOS	12
	2.2 OBJETIVOS SECUNDÁRIOS	12
3	LITERATURA	13
	3.1 FEBRE CHIKUNGUNYA	13
	3.2 LINFEDEMA E LINFOCINTIGRAFIA DOS MEMBROS INFERIORES	15
	3.3 MANIFESTAÇÕES VASCULARES NA FEBRE CHIKUNGUNYA	18
4	MATERIAL E MÉTODOS	21
	4.1 POPULAÇÃO E LOCAL DO ESTUDO	21
	4.1.1 Critérios de inclusão	21
	4.1.2 Critérios de exclusão	21
	4.2 TIPO DE ESTUDO	22
	4.3 PROCEDIMENTOS	22
	4.3.1 Procedimentos técnicos	22
	4.3.2 Avaliação linfocintigráfica dos membros inferiores	23
	4.3.3 Procedimentos analíticos	24
	4.3.4 Procedimentos éticos	24
5	RESULTADOS	25
6	DISCUSSÃO	40
7	CONCLUSÃO	50
	REFERÊNCIAS	51
	APÊNDICE A – ARTIGO PUBLICADO: SECONDARY LOWER LIMBS LYMPHEDEMA IN PATIENTS WITH CHIKUNGUNYA FEVER	56
	ANEXO A – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO	62
	ANEXO B – APROVAÇÃO DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA EM SERES HUMANOS DO CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE DA UFPE	66
	ANEXO C – DADOS COLETADOS DOS PACIENTES INCLUÍDOS NO ESTUDO	71

1 INTRODUÇÃO

A Febre Chikungunya é uma arbovirose emergente causada pelo vírus da Chikungunya (CHIKV) cujos vetores são os mosquitos *Aedes Aegypti* e *Aedes Albopictus* infectados ^{1,2}.

O CHIKV tem demonstrado espantosa habilidade de se espalhar e infectar grandes proporções da população, como foi possível observar nas epidemias recorrentes de Febre Chikungunya no mundo ³. Em 2016, até a semana epidemiológica (SE) 50, foram notificados e confirmados 146.914 casos de Febre Chikungunya no Brasil com maior taxa de incidência no Nordeste, especialmente nos estados do Rio Grande do Norte, Pernambuco e Alagoas ⁴. Somente em Pernambuco, até a SE 49, foram confirmados 25.692 casos de Febre Chikungunya ⁵. Além disso, Pernambuco concentra o maior número de óbitos em 2016 por Febre Chikungunya ¹.

No Brasil, há possibilidade de novas epidemias devido à alta densidade do vetor, à presença de indivíduos suscetíveis e à intensa circulação de pessoas em áreas endêmicas ¹. O cenário torna-se ainda mais dramático, pois além da presença simultânea do CHIKV, vírus da Dengue e Zika, há uma escassez de infraestrutura para o diagnóstico e, até o momento, não há vacinas específicas para prevenção. O impacto financeiro e social para o sistema econômico resulta, não somente da alta taxa de ataque e gravidade da doença aguda, mas também da alta morbidade secundária à incapacidade persistente, à necessidade de longo tratamento, à redução da produtividade e à qualidade de vida ^{1,6,7}.

A infecção pelo CHIKV é caracterizada por febre aguda, cefaleia, mialgia e poliartralgia ^{1,2}. A doença pode evoluir em três fases: aguda, subaguda e crônica ¹. O acometimento articular é típico da doença e caracteriza a principal manifestação em sua fase crônica ¹. Manifestações atípicas envolvendo diferentes sistemas, inclusive o sistema vascular arterial, são descritas na literatura ^{1,3,8}. Entretanto, quanto a manifestações no sistema linfático, há apenas um trabalho publicado, que interroga sobre a ocorrência de linfedema dos membros inferiores em pacientes portadores da Febre Chikungunya, mas este não estuda ou confirma a presença de linfopatias nesses pacientes ⁹.

Durante o surto de Febre Chikungunya no estado de Pernambuco em 2016, cirurgias vasculares de diferentes serviços observaram a presença de edema dos

membros inferiores (MMII) com características de edema linfático em vários pacientes justificando a necessidade de se estudar a presença de linfopatias em pacientes portadores de Febre Chikungunya.

2 OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO PRIMÁRIO

O objetivo do presente estudo é caracterizar clinicamente o edema linfático e avaliar, através da linfocintigrafia, as alterações linfáticas nos MMII de pacientes com Febre Chikungunya.

2.2 OBJETIVOS SECUNDÁRIOS

2.2.1 Descrever as alterações linfocintigráficas encontradas nos membros inferiores dos portadores de Febre Chikungunya.

2.2.2 Caracterizar e classificar o edema linfático dos MMII na Febre Chikungunya.

2.2.3 Avaliar a presença de doenças associadas nos pacientes estudados.

3 LITERATURA

3.1 FEBRE CHIKUNGUNYA

O CHIKV é um *alphavirus* responsável pela Febre Chikungunya cuja transmissão ocorre pela picada de fêmeas dos mosquitos *Aedes Aegypti* e *Aedes Albopictus* infectadas. Amplamente distribuídos no Brasil, os mosquitos encontram-se presentes em 4318 e 2126 municípios, respectivamente, e são capazes de transmitir também os vírus da Dengue e Zika ^{1, 7, 10 - 14}.

O nome chikungunya origina da língua maconde, língua essa falada em Moçambique, que significa “aqueles que se dobram” – posição típica de pacientes com artralgias, uma manifestação característica da doença ^{1,6, 7, 11, 12}.

O vírus foi isolado pela primeira vez após uma epidemia na Tanzânia no início dos anos 50 e vários outros surtos foram identificados posteriormente ^{1, 6, 9, 10, 15}. Em outubro de 2013, teve início, nas Américas, uma epidemia de chikungunya em diversas ilhas do Caribe ^{1, 8, 15}. Em setembro de 2014, o genótipo asiático foi isolado no Amapá e o genótipo africano, que até então não havia sido detectado nas Américas, foi isolado na Bahia ^{11, 15}.

A Febre Chikungunya tem caráter epidêmico e, em comunidades afetadas recentemente, a característica marcante são epidemias com elevadas taxas de ataque, que variam de 38 a 63% ¹.

O padrão de transmissão do CHIKV segue os padrões observados para o vírus da Dengue, como conexões sociais e movimentações de rotina das pessoas entre suas famílias e amigos ⁶.

No Brasil, em 2016, até a SE 50, foram notificados e confirmados 146.914 casos de Febre Chikungunya (taxa de incidência de 129,9 casos/100 mil habitantes). O Nordeste apresentou a maior taxa de incidência com 407,7 casos/100 mil habitantes e Pernambuco ocupou a terceira posição com 510,6 casos/100 mil habitantes ⁴.

A Febre Chikungunya é tipicamente uma doença febril aguda acompanhada de artralgia, astenia intensa, mialgia, cefaleia e *rash* cutâneo. O início súbito da doença se dá após um período de incubação de 3 dias e a maioria das pessoas infectadas apresentam sintomas ^{6, 11, 16}. Menos de 15% dos pacientes apresentam soroconversão assintomática ^{2, 6}.

A doença pode evoluir em três fases: aguda ou febril – após o período de incubação até o 10º dia; subaguda – caso haja persistência das dores articulares após a fase aguda, com duração de até 3 meses; e crônica – persistência dos sintomas após 3 meses podendo durar até 3 anos ^{1, 11}.

O acometimento articular é típico da doença e descrito em mais de 90% dos pacientes na fase aguda ¹. É, geralmente, simétrico, distal e localizado em grandes articulações de braços e pernas. Pode haver edema periarticular, normalmente associado à tenossinovite, e artrite ^{1, 6}.

Sinais menos comuns e não específicos podem surgir na fase aguda como linfonodomegalia cervical, prurido e anormalidades digestivas. Além de complicações raras como envolvimento ocular, cardíaco e do sistema nervoso central ^{1, 3, 6}.

O diagnóstico da Febre Chikungunya é tipicamente clínico, pois a associação entre febre aguda e artralgia é altamente preditivo em áreas onde a doença é endêmica ou epidemias aconteceram ⁶.

O principal achado laboratorial é leucopenia com linfopenia ^{1, 6}. Outros achados incluem plaquetopenia, aumento das enzimas hepáticas e hipocalcemia. O diagnóstico definitivo pode ser feito através da detecção do vírus por reação em cadeia da polimerase (PCR) na primeira semana da doença. Já o diagnóstico sorológico é feito através da detecção de imunoglobulina M (IgM) sérica a partir do 2º ao 8º dia da doença até meses após seu início e imunoglobulina G (IgG) sérica após o 5º ao 10º dia do início da doença até anos após o início da infecção ^{1, 6}.

Marcadores inflamatórios persistentemente altos, como a proteína C reativa e citocinas proinflamatórias, podem estar relacionados a atividade e cronicidade da doença ⁶.

Não existem agentes terapêuticos específicos para o tratamento da Febre Chikungunya ou para limitar a replicação viral nem vacinas para prevenção. A terapia utilizada é de suporte sintomático, hidratação e repouso ^{1, 7, 11}.

Até o momento, o controle da doença baseia-se na redução do vetor e limitação do contato entre os humanos e os mosquitos vetores ⁶. Entretanto, o crescimento desordenado dos centros urbanos com importantes lacunas no setor de infraestrutura, a concentração de 80% da população brasileira em áreas urbanas e as condições climáticas favoráveis a proliferação dos mosquitos conduzem a um cenário que dificulta ações visando a erradicação do vetor transmissor ¹¹.

3.2 LINFEDEMA E LINFOCINTIGRAFIA DOS MEMBROS INFERIORES

O linfedema ou edema linfático tem causa multifatorial ¹⁷ e ocorre quando existe um desequilíbrio entre a filtração microvascular e a remoção linfática. Pode ser causado por aumento na filtração, diminuição da remoção linfática ou ambos. A falência ou a disfunção linfática estão presentes em todos os edemas crônicos ^{18 - 20}. Com a disfunção linfática, há acúmulo no espaço extracelular de água, proteínas plasmáticas, ácido hialurônico, glicoproteínas, fibroblastos, adipócitos, monócitos e macrófagos que desencadearão um processo inflamatório local com posterior fibrose tecidual ^{20 - 29}.

De acordo com a etiologia, os linfedemas podem ser classificados em primários e secundários. O linfedema primário é causado por falha na linfangiogênese levando a anormalidades estruturais ou funcionais que impedem a manutenção do balanço do fluido intersticial ^{18, 20, 22, 26, 28, 30 - 34}. O linfedema secundário é a principal forma de edema linfático e ocorre por qualquer dano extrínseco a um sistema linfático previamente normal. Tem como principais causas a filariose, câncer e seus tratamentos como irradiação e disseções cirúrgicas, ou linfangioesclerose por linfangites de repetição ^{18, 19, 21, 22, 26, 30 - 36}.

O linfedema pode ocorrer em várias regiões, porém os MMII são o local mais frequentemente acometido ³⁷. O sintoma inicial é, geralmente, edema indolor ^{19, 38}. O paciente pode também se queixar de sensação de peso nas pernas, especialmente no final do dia e no calor. E os sintomas podem variar de acordo com o ciclo menstrual ¹⁹.

O volume do membro com linfedema tende a aumentar progressivamente, acompanhado de suas complicações, como a falha na resposta imune levando a um ciclo vicioso de infecções de pele recorrentes, maior destruição de linfáticos e piora do edema ^{19, 20, 22, 25, 28, 35, 39}.

De acordo com a Sociedade Internacional de Linfologia, os linfedemas podem ser classificados, segundo suas características clínicas, em 4 diferentes estágios. O estágio 0 ou Ia é o linfedema latente ou subclínico, sem edema evidente, porém com déficit no transporte linfático. Pode existir por meses a anos até o surgimento de edema clínico evidente. No estágio I, existe edema que cede após a elevação do

membro. Com a progressão da doença, o edema raramente melhora após repouso e já podem ser encontradas alterações cutâneas, o que caracteriza o estágio II. E, finalmente, o estágio III, onde existem, além do edema, alterações tróficas cutâneas, como fibrose e acantose ^{21, 28, 40}.

É importante diferenciar clinicamente o linfedema de edemas de MMII secundários a insuficiências cardíaca, hepática ou renal, hipoproteïnemia, nefropatia perdedora de proteínas, lipedema, trombose venosa profunda, edema cíclico idiopático, doença venosa crônica dos MMII, celulites, cisto de Baker, dentre outros ^{19, 23, 28, 30, 35, 37}.

Porém, em alguns pacientes, o diagnóstico clínico pode não ser possível. A presença de obesidade mórbida, lipodistrofia, doenças endocrinológicas, insuficiência venosa ou trauma podem dificultar o diagnóstico ^{21, 32, 41} sendo necessário avaliar a função linfática através de exames complementares.

A linfocintigrafia foi introduzida em 1950 e é considerada, atualmente, o exame padrão ouro para identificar a presença de disfunção linfática em edemas periféricos com especificidade de 100% e sensibilidade de 73 a 97% ^{19, 20, 23, 24, 37, 42 - 44}.

É uma técnica simples, segura, facilmente reprodutível, minimamente invasiva, com mínima exposição a radiação ^{18, 23, 27, 32, 35, 41} e capaz de fornecer informações sobre as disfunções linfáticas, gravidade e prognóstico do linfedema ^{19, 21, 30, 33, 37, 45}.

A principal vantagem da linfocintigrafia é a possibilidade de avaliar a anatomia e fisiologia linfática ^{25, 33, 34}, identificar precocemente a presença de linfopatias em pacientes assintomáticos ^{24, 35, 46, 47} e avaliar as respostas às manobras de estímulo, sem a necessidade de dissecções, canalizações ou de sobrepressão nos capilares, preservando a integridade canicular ⁴⁸.

Dessa forma, a linfocintigrafia se tornou indispensável para a avaliação do sistema linfático e substituiu a linfangiografia, tecnicamente mais invasiva, pouco reprodutível, com possíveis complicações e que fornece poucas informações sobre a função do sistema linfático ^{19, 37, 39, 41, 42, 47, 49, 50}.

A linfocintigrafia pode ser realizada ambulatorialmente através da injeção de um radioisótopo acoplado a uma macromolécula no primeiro espaço interdigital do membro a ser avaliado com aquisição de imagens em diferentes intervalos de tempo para avaliação dos vasos linfáticos e linfonodos ³⁰.

Embora seja hoje o exame mais empregado para avaliar o sistema linfático, a linfocintigrafia ainda não possui um protocolo padronizado ^{23, 24, 30}. Existem diferentes metodologias utilizadas que variam quanto ao radiofármaco escolhido, sítios de injeção e formas de aquisição de imagens.

O Tecnécio 99m (^{99m}Tc) tem sido, de acordo com vários trabalhos realizados nesta área, o radioisótopo mais utilizado ⁴⁶ acoplado a diferentes macromoléculas. As mais comumente empregadas são os colóides de trissulfeto de antimônio e o sulfúrico, a albumina humana e o dextran ²². A principal diferença entre elas é o tamanho da partícula. Pequenas partículas podem penetrar nos vasos sanguíneos, contaminando as imagens adquiridas, e partículas grandes, maiores que 100 nanômetro (nm), podem não adentrar o sistema linfático ou serem transportadas muito lentamente. Acredita-se que o melhor tamanho sejam partículas entre 50-70nm, que, em um exame normal, permitem a visualização dos linfonodos após 15 a 20 minutos da injeção ^{22, 30, 39}.

O Dextran é um polissacarídeo usado como substituto do plasma, cuja drenagem do interstício ocorre somente pelos capilares linfáticos, quando marcados com o ^{99m}Tc que, por apresentar excelente estabilidade, passou a ser usado nos exames linfocintográficos ⁴⁸.

Através da linfocintigrafia pode – se realizar uma análise quantitativa, semi-quantitativa e qualitativa dos vasos linfáticos ^{33, 34, 51}.

A análise quantitativa avalia a difusão do radiotraçador em relação ao tempo e visa buscar a uniformização dos resultados, possibilitando a detecção de alterações discretas da função linfática. Esta análise destaca – se por sua objetividade ^{20, 33, 39, 51}.

A análise qualitativa consiste na avaliação visual das imagens produzidas. É o principal ponto de interpretação do estudo ^{20, 33} e, quando utilizada isoladamente, apresenta sensibilidade de 92% e especificidade de 100% para o diagnóstico de linfopatias ^{26, 32, 34}.

A interpretação qualitativa das imagens linfocintográficas visa demonstrar a morfologia do sistema linfático e deve determinar (1) a perviedade dos vasos linfáticos, simetria e intensidade da ascensão do radiotraçador; (2) a presença de vias colaterais; (3) o número e o trajeto dos vasos linfáticos; (4) a presença de refluxo; (5) o número de linfonodos regionais visualizados; (6) a presença de refluxo dérmico, circulação colateral, linfonodos profundos, malformações e linfocelos ^{24, 36, 48}.

Já a análise semi-quantitativa é feita através da associação entre dados da dinâmica do transporte com o tempo de aparecimento das imagens ^{24, 33, 34, 51}. A avaliação conjunta destes fatores leva a uma maior acurácia dos dados obtidos no exame ³⁴ e aumenta a sua sensibilidade ^{22, 51}.

Em pacientes com função e anatomia linfáticas preservadas, uma sequência previsível de achados deve ser vista ao longo do exame ^{32, 37}. Considera-se um exame normal, quando é observada a ascensão gradual e simétrica do radiotraçador na porção antero-medial dos MMII através de 3 a 5 vasos linfáticos na panturrilha e 1 a 2 vasos linfáticos na coxa com visualização de 2 a 10 linfonodos pélvicos após 15 a 20 minutos da injeção do radiofármaco ^{30, 32, 33, 42}.

São considerados achados anormais a progressão assimétrica do radiotraçador, visualização tardia ou não visualização dos linfonodos pélvicos, vasos linfáticos dilatados, tortuosos ou interrompidos, vasos linfáticos colaterais, número reduzido de linfonodos pélvicos, visualização de linfonodos profundos e retenção do traçador na derme ^{26, 28, 30, 32, 37, 42, 45, 52}.

O tratamento do linfedema tem o objetivo de impedir a progressão da doença, aliviar sintomas, reduzir o edema e prevenir infecções ^{19, 23}. O tratamento conservador consiste em fisioterapia associada a elastocompressão, elevação dos MMII, orientações sobre autocuidados e automassagem e, em casos selecionados, terapia medicamentosa.

O tratamento cirúrgico é pouco utilizado e visa aliviar o linfedema periférico ao aumentar o retorno linfático em pacientes selecionados associado ao tratamento conservador ^{21, 22}.

3.3 MANIFESTAÇÕES VASCULARES NA FEBRE CHIKUNGUNYA

A apresentação clássica da Febre Chikungunya inclui início abrupto de febre e poliartralgia com ou sem *rash* cutâneo, porém manifestações atípicas envolvendo diferentes sistemas são descritas na literatura, como endocardite, pericardite, miocardite, hepatite, encefalite, Síndrome Guillain- Barré, meningite, manifestações hemorrágicas, dentre outras ^{1, 3, 8}.

Manifestações vasculares relacionadas a Febre Chikungunya estão descritas na literatura. As mais comuns são transtornos arteriais periféricos e o fenômeno de Raynaud ^{1 - 3, 8, 9, 16}.

O fenômeno de Raynaud é descrito como uma manifestação clínica encontrada nas fases aguda e subaguda da Febre Chikungunya ^{1 - 3, 16}. Outras manifestações como a eritemalgia, frialdade, lesões cutâneas necróticas nasais (Figura 1) e necrose de dedos (Figura 2) também já foram descritas na fase subaguda da doença ^{2, 8, 16}. Diferentemente das manifestações articulares, que são mais prevalentes em mulheres, não está descrita a associação das manifestações vasculares e o gênero ².

Figura 1 - Lesão necrótica nasal em paciente portador de Febre Chikungunya

8.



Fonte: Torres et al. Chikungunya Fever: Atypical and lethal cases in the Western hemisphere A venezuelan experience. IDCases. 2014;2(1):8.

Figura 2 – Necrose de dedos da mão em paciente portador de Febre Chikungunya

8.



Fonte: Torres et al. Chikungunya Fever: Atypical and lethal cases in the Western hemisphere A venezuelan experience. IDCases. 2014;2(1):8.

Quanto a manifestações linfáticas na Febre Chikungunya, há na literatura apenas um estudo do nosso conhecimento relacionando a Febre Chikungunya ao linfedema. No entanto, trata-se apenas de uma descrição de casos isolados que não foram investigados por meio de exames complementares, sem confirmação, portanto, de danos aos vasos linfáticos ⁹.

4 MATERIAL E MÉTODOS

4.1 POPULAÇÃO E LOCAL DO ESTUDO

A população de estudo foi constituída por pacientes atendidos no Ambulatório de Angiologia e Cirurgia Vascular do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Pernambuco (HC – UFPE) encaminhados para avaliação de edema dos membros inferiores com diagnóstico clínico-epidemiológico e/ou sorológico de Febre Chikungunya.

A amostra foi selecionada por conveniência, ou seja, de forma não probabilística, de modo que não foi possível descrever o marco amostral para identificação dos indivíduos que formam a população com a Febre Chikungunya.

Todas as etapas do estudo (recrutamento de pacientes, solicitação de exames, análise e coleta de dados e consulta de retorno) foram desenvolvidas no período de março de 2016 a novembro de 2016.

4.1.1 Critérios de inclusão

Foram incluídos neste estudo pacientes maiores de 18 anos atendidos no Ambulatório de Angiologia e Cirurgia Vascular do HC – UFPE encaminhados para avaliação de edema dos MMII com diagnóstico clínico-epidemiológico e/ou sorológico de Febre Chikungunya.

4.1.2 Critérios de exclusão

Foram excluídos crianças e gestantes, pacientes portadores de úlceras dos MMII de qualquer etiologia, portadores de doença venosa crônica dos MMII em estágios avançados (CEAP 5 e CEAP 6), portadores de insuficiência renal, hepática e/ou cardíaca, portadores de trombofilias, pacientes com antecedentes de edema dos MMII de qualquer etiologia e trombose venosa profunda, pacientes que apresentavam linfedema ou linfangite dos MMII previamente a infecção pelo CHIKV, pacientes com antecedentes de cirurgias ortopédicas, oncológicas ou vasculares nos MMII e submetidos à radioterapia.

4.2 TIPO DE ESTUDO

Estudo observacional prospectivo em uma coorte hospitalar com a finalidade de avaliar a ocorrência de anormalidades dos vasos linfáticos nos MMII de pacientes com Febre Chikungunya, acompanhados por um período de 90 dias (3 meses).

Neste sentido, todos os pacientes selecionados foram submetidos a exames sanguíneos, ecocardiograma transtorácico, ultrassonografia Doppler dos MMII e duas linfocintigrafias, sendo uma no período de admissão do estudo e outra após 90 dias.

4.3 PROCEDIMENTOS

4.3.1 Procedimentos técnicos

Todos os pacientes foram submetidos à primeira consulta no ambulatório de Angiologia e Cirurgia Vascular do HC – UFPE, quando foi realizada a avaliação clínica através de anamnese e exame físico para estabelecer o diagnóstico de linfedema dos MMII. A seguir, os pacientes foram encaminhados para coleta de exames sanguíneos (hemograma, coagulograma, dosagem de ureia, creatinina, proteínas totais e frações, bilirrubinas totais e frações, creatina quinase, isoenzima MB da creatina quinase e pesquisa de imunoglobulina M para Dengue e Febre Chikungunya pelo método Elisa) e realização de ultrassonografia Doppler dos MMII, ecocardiograma transtorácico e linfocintigrafia dos MMII.

Todos os pacientes foram esclarecidos quanto à natureza da pesquisa e benefícios da investigação diagnóstica e aqueles que concordaram em participar do estudo assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (Anexo A).

Após 90 dias da admissão no estudo, os pacientes foram submetidos a uma nova linfocintigrafia dos MMII e reavaliação clínica.

A linfocintigrafia dos MMII foi realizada no Serviço de Medicina Nuclear do HC – UFPE após a administração subcutânea, no primeiro espaço interdigital de cada pé, de cerca de 37 MBq (1 mCi) em um volume de 0,1 mL da solução de dextran-70 marcada com ^{99m}Tc . O radionuclídeo ^{99m}Tc foi obtido de um gerador de molibdênio-tecnécio, fabricado pelo IPEN-CNEN- São Paulo.

A solução de Dextran 70 - ^{99m}Tc , apresentava alta atividade específica (40mCi/mL ou 1480MBq/mL), era estéril e apirogênica. Foi utilizado álcool a 70% para antissepsia local da pele. Cada paciente deambulou por 10 minutos e, a seguir, foi realizada a injeção em bolo do radiofármaco, com agulha 13x3 29G $\frac{1}{2}$ ", após aspiração prévia com o paciente em decúbito dorsal. Massagem no local era realizada e, durante o exame, os pacientes realizavam flexão e extensão do tornozelo.

4.3.2 Avaliação Linfocintigráfica dos MMII

Imediatamente após a injeção do radiofármaco, foram adquiridas imagens dinâmicas de bacia anterior durante 30 minutos (1 frame/minuto) e cerca de 1 hora após, imagens de corpo inteiro nas projeções anterior e posterior (velocidade de aquisição 7,5 cm/min). Caso não fosse observada ascensão do radiofármaco até a altura de ducto torácico nas imagens de 1 hora, eram também adquiridas imagens de corpo inteiro de 4 horas após a injeção. As imagens foram adquiridas em gama-câmara de um detector, modelo STARCAM 3200, *General Electric*, California, EUA, com um colimador para baixa energia e todos os propósitos, fotopico de 140 kiloeletrônvolt (keV) e janela de 20%.

Para a interpretação das imagens, as seguintes alterações linfocintigráficas foram analisadas: assimetria e atraso na chegada do radiotraçador em topografia de linfonodos inguinais e pélvicos nas imagens dinâmicas de 30 minutos, aplasia ou hipoplasia dos vasos linfáticos, refluxo dérmico, presença de circulação colateral, dilatação e tortuosidade dos vasos linfáticos e visualização de linfonodos profundos (Tabela 1).

Tabela 1 - Interpretação das imagens linfocintigráficas.

Critérios de Anormalidades	Definição
<i>Atraso na chegada do radiotraçador</i>	Atraso na ascensão do radiotraçador com visualização dos linfonodos somente após 15 minutos.

<i>Tempo de visualização acelerado</i>	Visualização dos linfonodos inguinais e pélvicos em até 10 minutos após a injeção do radiotraçador.
<i>Disfunção Linfática Leve</i>	Atraso na ascensão do radiotraçador com visualização dos linfonodos inguinais e pélvicos entre 15 e 30 minutos.
<i>Disfunção Linfática Moderada</i>	Atraso na ascensão do radiotraçador com visualização dos linfonodos inguinais e pélvicos somente aos 60 minutos.
<i>Disfunção Linfática Grave</i>	Atraso na ascensão do radiotraçador com visualização dos linfonodos inguinais e pélvicos somente nas imagens de 4 horas.
<i>Vasos linfáticos mal definidos (aplasia ou hipoplasia dos vasos linfáticos)</i>	Vasos linfáticos mal delineados e com intensidade de captação inferior à radiação de fundo.
<i>Linfonodo profundo</i>	Visualização de linfonodos femorais, poplíteos e/ou tibiais.
<i>Refluxo dérmico</i>	Visualização do radiotraçador em partes moles dos MMII.

Fonte: o autor, 2017.

4.3.3 Procedimentos analíticos

Os dados obtidos foram organizados em planilhas (Microsoft® Office Excel® 2003). Para análise do perfil social, clínico-epidemiológico e resultados obtidos nas linfocintigrafias foi utilizada estatística descritiva, sendo os dados apresentados como *n* (número absoluto) e % (número relativo).

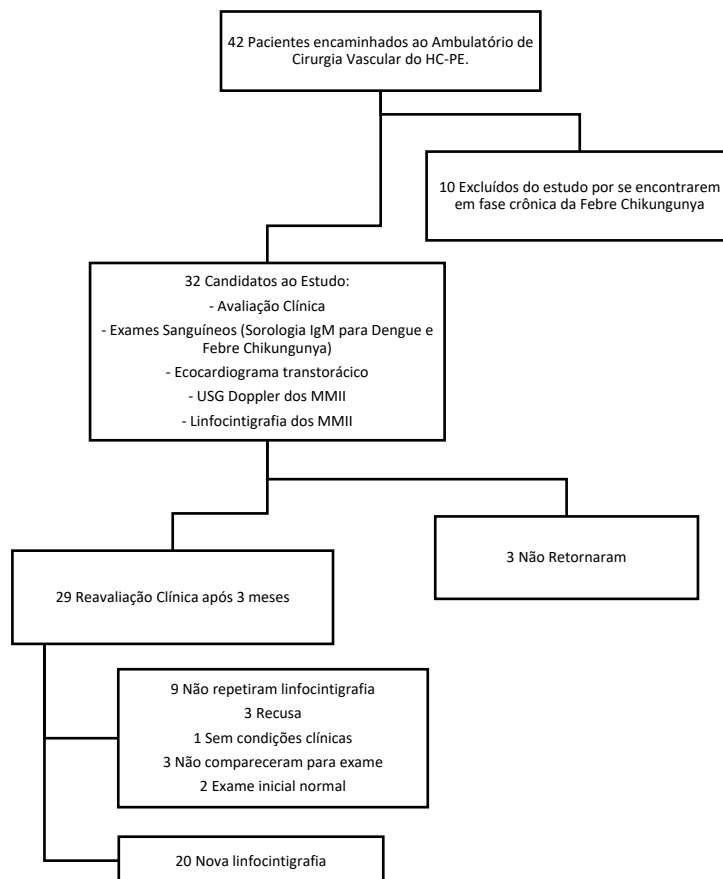
4.3.4 Procedimentos éticos

O projeto do estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa em Seres Humanos da Universidade Federal de Pernambuco. Parecer número: 1.710.092 (Anexo B).

5 RESULTADOS

No período de março a novembro de 2016, foram encaminhados para o estudo 42 pacientes com edema dos MMII e Febre Chikungunya. Dez pacientes foram excluídos do estudo por se encontrarem na fase crônica da Febre Chikungunya. Foram selecionados 32 pacientes, todos procedentes de Pernambuco, com edema dos MMII na fase aguda ou subaguda da Febre Chikungunya (Figura 3).

Figura 3 – Seleção e avaliação dos pacientes do estudo.



Fonte: o autor, 2017.

Os pacientes possuíam idade média de $59,5 \pm 14,11$ anos e 27 (84,4%) pacientes eram do sexo feminino (Tabela 2; Figuras 4 e 5).

Figura 4 – Paciente incluído no estudo com linfedema dos MMII de aspecto cilíndrico e edema em dorso do pé.



Fonte: o autor, 2017.

Figura 5 – Paciente incluído no estudo com linfedema em dorso do pé bilateral.



Fonte: o autor, 2017.

Quanto a presença de doenças associadas, 68,8% dos pacientes referiram ser portadores de comorbidades. A mais comum foi a hipertensão arterial sistêmica (HAS), presente em 20 (62,5%) pacientes, seguida pela diabetes melitus encontrada em 6 (18,7%) pacientes, depois o passado de tuberculose pulmonar em 2 (6,2%) e hipotireoidismo em 1 (3,1%) paciente.

Em relação aos MMII acometidos pelo linfedema, a maioria apresentava edema bilateral e apenas 6 (18,8%) pacientes apresentavam edema unilateral. Quanto a classificação do linfedema, 19 (59,4%) pacientes apresentavam linfedema grau I e 13 (40,6%), grau II (Tabela 2).

Tabela 2 – Distribuição dos pacientes com edema dos MMII segundo o gênero, membros com linfedema, fase da Febre Chikungunya de aparecimento do edema e classificação do linfedema.

Variável	N (%)
Sexo	
Masculino	5 (15,6%)
Feminino	27 (84,4%)
Membro Clinicamente Afetado	
Unilateral	6 (18,8%)
Bilateral	26 (81,3%)
Fase de início do edema de MMII	
Agudo	27 (84,37%)
Subagudo	5 (15,6%)
Classificação do Linfedema	
I	19 (59,4%)
II	13 (40,6%)

Fonte: o autor, 2017.

Quanto à sorologia, o resultado da pesquisa da IgM para Febre Chikungunya foi obtido em 23 (71,9%) pacientes, sendo positivo em 16 (69,6%) e negativa em 7 (30,4%). Para Dengue, a pesquisa da IgM foi obtida em 18 (56,2%), sendo positiva em 6 (33,3%) e negativa em 12 (66,7%) pacientes (Tabela 3).

Tabela 3 – Distribuição dos pacientes com edema dos MMII segundo pesquisa de IgM para Dengue e Febre Chikungunya.

Amostra do Estudo (n)	32 (100%)
Pacientes sem pesquisa de IgM para Febre Chikungunya ou Dengue	9 (28,1%)
Pacientes com IgM (+) para Febre Chikungunya e Dengue	4 (12,5%)
Pacientes com IgM (-) para Febre Chikungunya e Dengue	3 (9,4%)
Pacientes com IgM (+) para Febre Chikungunya e sem sorologia disponível para Dengue	3 (9,4%)
Pacientes com IgM (-) para Febre Chikungunya e sem sorologia disponível para Dengue	2 (6,2%)
Pacientes com IgM (+) para Febre Chikungunya e (-) para Dengue	9 (28,1%)
Pacientes com IgM (-) para Febre Chikungunya e (+) para Dengue	2 (6,2%)
Pacientes com IgM (+) ou (-) para Dengue e sem sorologia disponível para Febre Chikungunya	0

Fonte: o autor, 2017.

Os 32 pacientes submetidos a linfocintigrafia inicial (Linfo. 1) totalizaram 64 MMII. A presença de linfopatia foi observada em 55 (86%) MMII. O retardo no tempo

de visualização dos linfonodos pélvicos foi a alteração mais frequente presente em 40 (62,5%) MMII, seguida pela visualização mal definida dos linfonodos pélvicos em 16 (25%) MMII, visualização de vasos linfáticos mal definidos em 14 (21,9%) MMII, visualização dos linfonodos profundos (poplíteos, femorais e tibiais) em 6 (9,4%) MMII, presença de refluxo dérmico em 4 (7,8%) MMII e a não visualização de vasos linfáticos em 4 (6,2%) MMII (Tabela 4). Dois (6,25%) pacientes apresentaram edema unilateral e retardo bilateral no tempo de visualização dos linfonodos pélvicos.

Tabela 4 – Parâmetros linfocintográficos da linfocintigrafia inicial (Linfo. 1).

Parâmetros Linfocintográficos (Linfo. 1)						
Variáveis Analisadas	MMII Amostra do Estudo	MMII em pacientes sem sorologias	MMII em pacientes com IgM (+) para Chikungunya e sem sorologia disponível para Dengue	MMII em pacientes com IgM (-) para Chikungunya e sem sorologia disponível para Dengue	MMII em pacientes com IgM (-) para Chikungunya e Dengue	MMII em pacientes com IgM (+) para Chikungunya e Dengue
n	64	18	6	4	6	8
Linfocintigrafia normal	9 (14%)	5 (27,8%)	-	1 (25%)	1 (16,7%)	1 (12,5%)
Presença de linfopatia	55 (86%)	13 (72,2%)	6 (100%)	3 (75%)	5 (83,3%)	7 (87,5%)
Visualização dos linfonodos pélvicos menor que 10 minutos	8 (12,5%)	-	2 (33,3%)	-	-	-
Visualização dos linfonodos pélvicos em 15 minutos	16 (25%)	5 (27,8%)	2 (33,3%)	1 (25%)	1 (16,7%)	3 (37,5%)
Visualização dos linfonodos pélvicos após 30 minutos	29 (45,3%)	9 (50%)	1 (16,7%)	2 (50%)	3 (50%)	4 (50%)

Visualização dos linfonodos pélvicos após 60 minutos	8 (12,5%)	1 (5,5%)	1 (25%)	1 (25%)	2 (33,3%)	1 (12,5%)
Visualização dos linfonodos pélvicos após 4 horas	3 (4,7%)	3 (16,7%)	-	-	-	-
Refluxo dérmico	5 (7,8%)	1 (5,5%)	1 (16,7%)	-	-	1 (12,5%)
Linfonodo Profundo	6 (9,4%)	-	2 (33,3%)	1 (25%)	-	3 (37,5%)
Linfonodos pélvicos bem visualizados	48 (75%)	12 (66,7%)	6 (100%)	2 (50%)	3 (50%)	8 (100%)
Linfonodos pélvicos mal visualizados	16 (25%)	6 (33,3%)	-	2 (50%)	3 (50%)	-
Vasos Linfáticos bem definidos	46 (71,9%)	7 (38,9%)	5 (83,3%)	3 (75%)	2 (33,3%)	3 (37,5%)
Vasos Linfáticos mal definidos	14 (21,9%)	9 (50%)	1 (16,7%)	1 (25%)	4 (66,7%)	4 (50%)
Vasos Linfáticos não visualizados	4 (6,2%)	2 (11,1%)	-	-	-	1 (12,5%)

Fonte: o autor, 2017.

Dos 32 pacientes do estudo, 29 (90,6%) retornaram para uma reavaliação clínica 3 meses após a avaliação inicial. Destes, 16 pacientes (55,2%) continuavam a apresentar edema dos MMII.

Dos 29 pacientes reavaliados, 20 (69%) foram submetidos a uma segunda linfocintigrafia (Linfo. 2). O retardo no tempo de visualização dos linfonodos pélvicos foi a alteração mais frequente, estando presente em 23 (57,5%) dos MMII avaliados, seguido pela visualização de vasos linfáticos mal definidos em 10 (25%) MMII, visualização mal definida dos linfonodos pélvicos em 9 (22,5%) MMII, presença de refluxo dérmico em 5 (12,5%) MMII, não visualização dos vasos linfáticos em 4 (10%) MMII e visualização de linfonodos profundos (poplíteos, femorais e tibiais) em 2 (5%) MMII (Tabela 5).

Entre os 9 pacientes (28,1%) que não repetiram a linfocintigrafia, 3 se recusaram a serem submetidos ao exame, 1 paciente não apresentava condições clínicas de se submeter a linfocintigrafia, 3 não conseguiram comparecer no dia do exame e 2 pacientes apresentavam exame linfocintigráficos inicial normal e foi optado por não repetir o exame.

Tabela 5 – Parâmetros linfocintográficos da linfocintigrafia de controle (Linfo. 2).

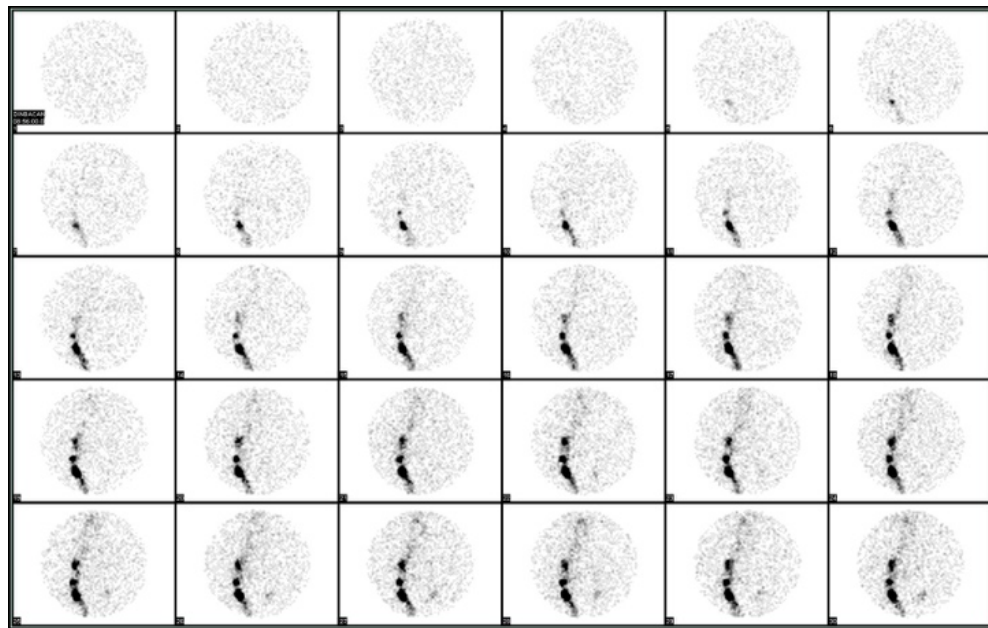
Parâmetros Linfocintográficos (Linfo. 2)						
Variáveis Analisadas	MMII Amostra do Estudo Linfo. 2	MMII em pacientes sem sorologias	MMII em pacientes com IgM (+) para Chikungunya e sem sorologia disponível para Dengue	MMII em pacientes com IgM (-) para Chikungunya e sem sorologia disponível para Dengue	MMII em pacientes com IgM (-) para Chikungunya e Dengue	MMII em pacientes com IgM (+) para Chikungunya e Dengue
n	40 (100%)	10 (100%)	2 (100%)	4 (100%)	4 (100%)	6 (100%)
Linfocintigrafia normal	14 (35%)	2 (20%)	1 (50%)	3 (75%)	2 (50%)	-
Presença de linfopatia	26 (65%)	8 (80%)	1 (50%)	1 (25%)	2 (50%)	6 (100%)
Visualização dos linfonodos pélvicos em 15 minutos	17 (42,5%)	4 (40%)	1 (50%)	3 (75%)	2 (50%)	-
Visualização dos linfonodos pélvicos após 30 minutos	21 (52,5%)	4 (40%)	1 (50%)	1 (25%)	2 (50%)	6 (100%)
Visualização dos linfonodos pélvicos após 60 minutos	2 (5%)	2 (20%)	-	-	-	-

Visualização dos linfonodos pélvicos após 4 horas	-	-	-	-	-	-
Refluxo dérmico	5 (12,5%)	2 (20%)	-	-	2 (50%)	-
Linfonodo Profundo	2 (5%)	-	1 (50%)	1 (25%)	-	-
Linfonodos pélvicos bem visualizados	31 (77,5%)	7 (70%)	2 (100%)	4 (100%)	2 (50%)	3 (50%)
Linfonodos pélvicos mal visualizados	9 (22,5%)	3 (30%)	-	-	2 (50%)	3 (50%)
Vasos Linfáticos bem definidos	26 (65%)	8 (80%)	2 (100%)	2 (50%)	1 (25%)	2 (33,3%)
Vasos Linfáticos mal definidos	10 (25%)	1 (10%)	-	2 (50%)	3 (75%)	2 (33,3%)
Vasos Linfáticos não visualizados	4 (10%)	1 (10%)	-	-	-	2 (33,3%)

Fonte: o autor, 2017.

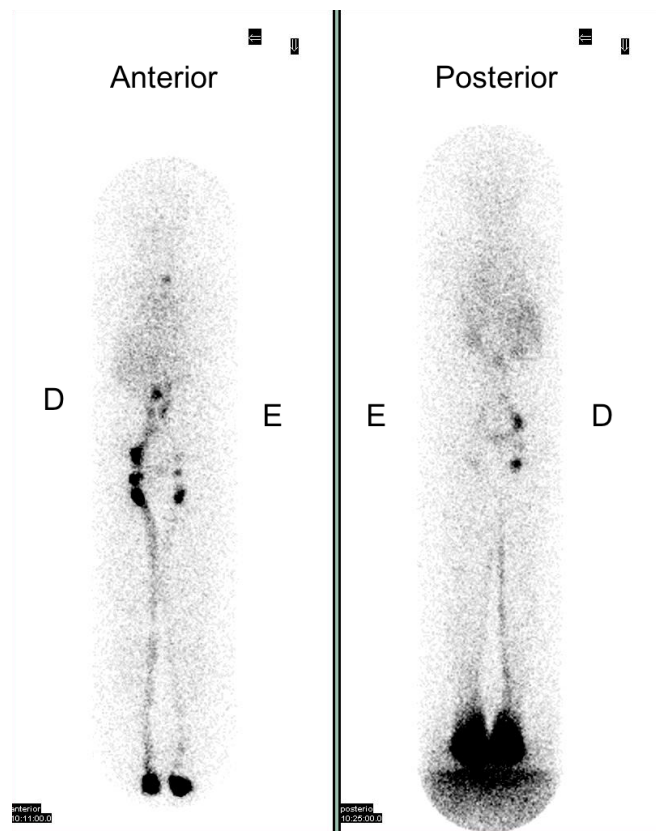
A seguir, alguns exemplos de exames linfocintográficos de pacientes do estudo (Figuras 6-10):

Figura 6 – Imagens linfocintográficas da bacia adquiridas com intervalos de 1 minuto com ausência de visualização dos linfonodos pélvicos à esquerda após 30 minutos.



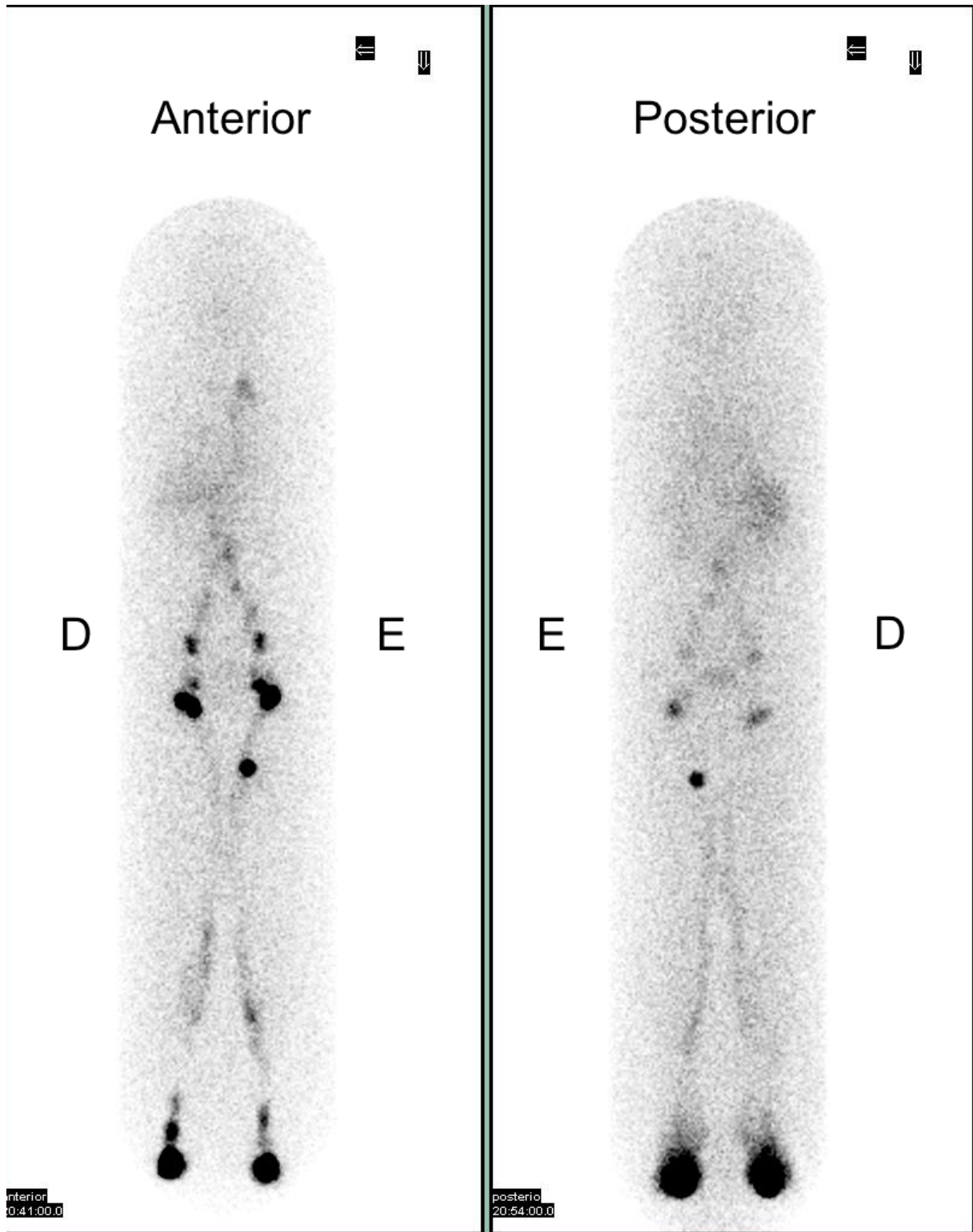
Fonte: o autor, 2017.

Figura 7 – Linfocintigrafia evidenciando vasos linfáticos mal definidos à esquerda e linfonodos pélvicos visualizados após 60 minutos.



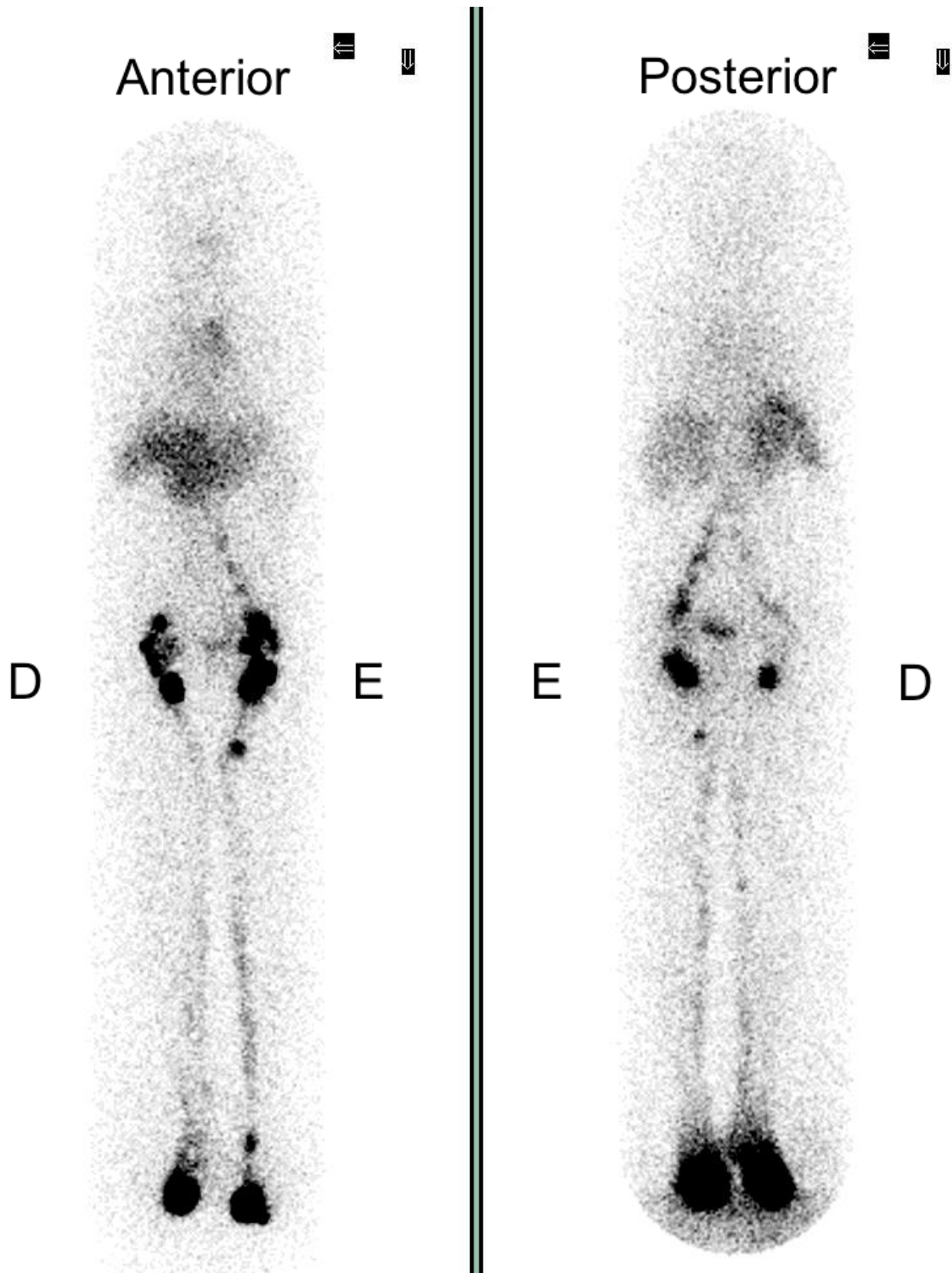
Fonte: o autor, 2017.

Figura 8 – Linfocintigrafia evidenciando vasos linfáticos mal definidos, presença de linfonodo profundo e linfonodos pélvicos visualizados após 30 minutos à esquerda.



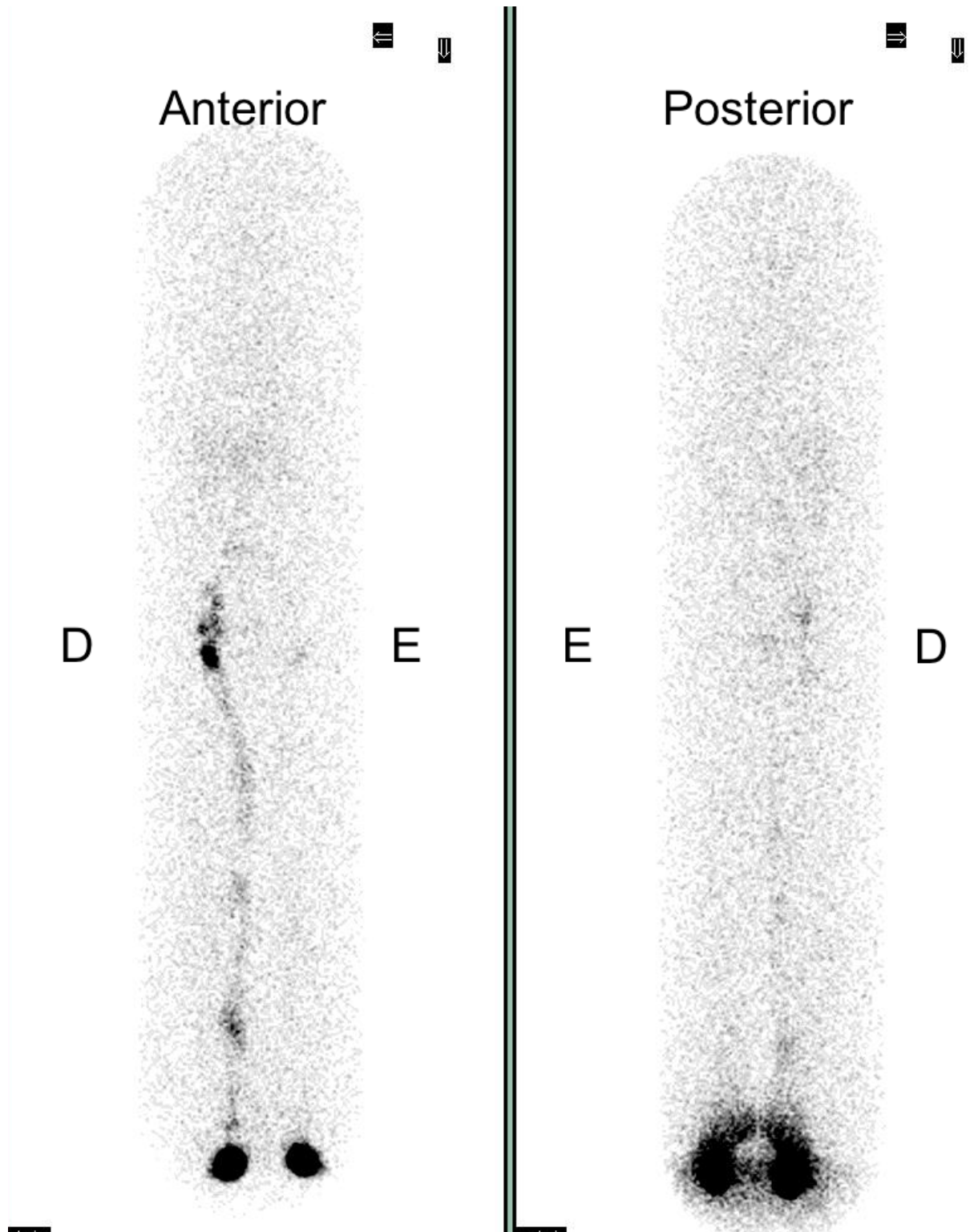
Fonte: o autor, 2017.

Figura 9 – Linfocintigrafia evidenciando presença de linfonodo profundo à esquerda e linfonodos pélvicos visualizados em 15 minutos.



Fonte: o autor, 2017.

Figura 10 - Linfocintigrafia evidenciando vasos linfáticos mal definidos e linfonodos pélvicos pobremente visualizados após 4 horas à esquerda.



Fonte: o autor, 2017.

6 DISCUSSÃO

Este estudo foi desenvolvido para investigar os aspectos clínicos e linfocintográficos em pacientes portadores de edema dos MMII e Febre Chikungunya. Nossas observações mostram que a Febre Chikungunya pode levar a lesão dos vasos linfáticos com aparecimento de insuficiência linfática nos MMII acometidos que podem ainda evoluir para um linfedema secundário.

A ultrassonografia Doppler venosa dos MMII, a linfocintigrafia de MMII, o ecocardiograma transtorácico e os exames sanguíneos empregados neste trabalho são utilizados rotineiramente para a investigação de edema dos MMII do Serviço de Angiologia e Cirurgia Vascular do HC-UFPE. O papel destes na avaliação do edema dos MMII está bem definido na literatura.

O diagnóstico da Febre Chikungunya é usualmente clínico e epidemiológico ^{1,6, 16}. Em relação ao diagnóstico sorológico, de acordo com a literatura, a IgM pode ser detectada a partir do 3º ao 8º dia do início dos sintomas e se mantém presente por 1 a 3 meses ^{1,6, 7}. Já a presença da IgG para o CHIKV pode ser detectada após o 4º ao 10º dia do início dos sintomas e se mantém presente por anos ^{1, 6}.

Neste estudo, em metade dos pacientes o diagnóstico de Febre Chikungunya foi clínico, realizado através da associação de febre aguda e artralgia. Porém o diagnóstico clínico tem valor preditivo alto em áreas onde a doença é endêmica ou epidemias aconteceram, como em Pernambuco ⁶.

Dos 32 pacientes incluídos na pesquisa, 7 pacientes apresentaram sorologia IgM não reagente para Febre Chikungunya. Destes, porém, a exceção de apenas um caso, que teve a amostra de sangue coletada para pesquisa de IgM nos primeiros 30 dias após início dos sintomas, todos os outros pacientes realizaram a coleta da amostra de sangue após ao menos 60 dias de início dos sintomas, quando os níveis de IgM poderiam não ser mais detectáveis. Esses pacientes deveriam ter sido submetidos a pesquisa de IgG para excluir a presença de infecção pelo CHIKV, no entanto esse exame não está disponível no Laboratório de Análises Sanguíneas do HC – UFPE ou no Laboratório Central de Saúde Pública de Pernambuco.

É importante relatar que entre os 32 pacientes avaliados, havia um grupo (9 pacientes) cujos resultados da sorologia não foram liberados apesar da coleta

sanguínea realizada. Isto aconteceu nos primeiros meses de 2016, quando houve uma grande demanda de pesquisas de IgM para Dengue e Febre Chikungunya e devido a isto foi priorizada a liberação dos resultados apenas para crianças e gestantes em virtude das manifestações graves descobertas nesses pacientes associadas a infecção pelo vírus da Zika.

Além de crianças e gestantes, foram excluídos deste estudo todos os pacientes com história prévia de edema dos MMII de qualquer etiologia e fatores de risco para linfedema secundário dos MMII. Dessa forma, participaram da pesquisa apenas pacientes com edema recente de MMII.

A idade média dos participantes foi de quase 60 anos, em concordância com a literatura que indica que a Febre Chikungunya acomete mais pessoas idosas e de meia idade ^{5, 10}.

Quando analisados os pacientes de acordo com o gênero, a maioria era do sexo feminino (mais de 80%). Este achado pode ser explicado pelo fato das mulheres apresentarem maior cuidado com a própria saúde e por isso procurarem o atendimento médico mais frequentemente do que os homens, sendo, portanto, a maioria nos consultórios médicos.

Todos os pacientes incluídos no estudo apresentavam linfedema grau I ou II. Este achado é esperado, pois tratam-se de linfedemas agudos, nos quais não há alterações de pele ou tecido subcutâneo estabelecidas. Estas são características do linfedema grau III, mais compatível com linfedema crônico.

Diversos estudos descrevem as manifestações clássicas da doença, porém poucos autores descreveram as manifestações vasculares secundárias a Febre Chikungunya ^{8, 12, 16} e restritas a fase aguda ou subaguda da doença.

Porém mesmo na fase crônica desta enfermidade, quando os sintomas ultrapassam três meses de duração, o sintoma mais comum é o acometimento articular persistente ou recidivante ¹, não havendo relatos de persistência das manifestações vasculares na fase crônica da doença.

Inamadar et al, em 2008, relataram a ocorrência de linfedema de MMII na fase aguda da doença em 4 pacientes, porém não realizaram linfocintigrafia para realmente documentar a presença de linfopatia. Todos os casos foram autolimitados e apresentaram melhora espontânea ⁹.

No presente estudo, como posto anteriormente, cerca de 90% dos pacientes retornaram para nova avaliação clínica e/ou linfocintigrafia. É importante relatar que, em mais da metade desses pacientes, foi observada a manutenção do linfedema. Demonstrando assim, pela primeira vez, a cronicidade das manifestações vasculares na infecção pelo CHIKV.

A linfocintigrafia é considerada hoje o principal exame diagnóstico para avaliar o linfedema e estudar os vasos linfáticos periféricos ²⁴. Este exame surgiu como um método alternativo semiológico na tentativa de minimizar as dificuldades técnicas da linfografia ⁴⁹ e permite o estudo da morfologia e da fisiologia das vias linfáticas ^{25, 46, 47, 48}.

Apesar de considerada padrão ouro e de seu uso frequente, a linfocintigrafia carece de protocolo único e todos os aspectos técnicos do exame são variáveis ^{23, 27, 30}.

Neste estudo, foi utilizado o protocolo desenvolvido pelo Serviço de Medicina Nuclear do HC – UFPE, já utilizado na elaboração de outras dissertações realizadas na Pós-Graduação de Cirurgia da Universidade Federal Pernambuco ^{46, 51}. Esse protocolo utiliza a solução de dextran 70 marcada com ^{99m}Tc através de injeção subcutânea com avaliação qualitativa (análise visual) das imagens através da aquisição de imagens precoces e tardias para avaliação dos MMII.

O Dextran marcado com tecnécio tem se mostrado como um dos radiotraçadores mais adequados para o diagnóstico de linfedema ²³ com excelente estabilidade e drenagem exclusivamente pelos vasos linfáticos, quando marcado com o ^{99m}Tc ⁴⁸.

Injeções intradérmica, subcutânea e subfascial já foram utilizadas para a linfocintigrafia e o melhor sítio de injeção continua controverso ³⁰. Optamos pela via subcutânea, uma vez que utilizamos dextran – ^{99m}Tc.

Quanto a aquisição das imagens, alguns autores defendem a imagem dinâmica após a injeção. Outros recomendam apenas aquisição de imagens em corpo inteiro em diferentes intervalos de tempo após a injeção ³⁰. No protocolo utilizado no Serviço de Medicina Nuclear do HC-UFPE, são adquiridas imagens dinâmicas precoces e imagens de corpo inteiro tardias.

Considerando a grande capacidade de regeneração dos vasos linfáticos e a possibilidade, já estabelecida na literatura, de utilizar a linfocintigrafia para avaliar

a resposta ao tratamento, evolução e prognóstico do linfedema, optou-se, no presente estudo, por repetir a linfocintigrafia após 90 dias do primeiro exame e, dessa forma, avaliar se as alterações seriam reversíveis ou não e/ou progressivas. Esse intervalo foi escolhido uma vez que, geralmente, após 30 a 90 dias, é possível observar a regressão do linfedema agudo após linfangites infecciosas.

Foram considerados achados linfocintográficos normais a ascensão gradual e simétrica do radioisótopo na região anterior e medial dos MMII através de no máximo 5 vasos linfáticos na panturrilha e até 2 vasos linfáticos na coxa com visualização de 2 a 10 linfonodos pélvicos bilateralmente até 15 minutos da injeção sem acúmulo do radiofármaco no tecido celular subcutâneo nas imagens tardias.

Critérios semelhantes foram adotados por Gloviczki et al, em 1989, ao avaliarem linfocintigrafias de MMII. Eles consideraram normais a visualização de linfonodos inguinais, pélvicos e paraórticos, além dos canais linfáticos na porção medial do membro inferior, após uma hora da injeção intersticial do radiofármaco no tecido celular subcutâneo ⁴².

Da mesma forma, Godoy et al., em 2004, também relataram a progressão do radiofármaco nos vasos linfáticos adjacente à veia safena magna, descrevendo estes como a principal via de drenagem linfática dos MMII ²². Moshiri et al, em 2002, e Lam et al, em 2014, também definiram como critério de normalidade a migração simétrica do radiotraçador nos MMII através de um ou dois vasos linfáticos na coxa e 3 a 5 na panturrilha ^{32, 41}.

Neste estudo, foi definido que a visualização dos linfonodos inguinais e pélvicos entre 15 e 30 minutos, 1 hora e quatro horas seriam consideradas retardo na velocidade de ascensão do fluxo linfático caracterizando assim disfunção linfática leve, moderada e grave, respectivamente.

O atraso na ascensão do radiotraçador foi a principal alteração linfocintográfica encontrada em mais de 60% dos MMII no exame inicial dos pacientes avaliados e 50% dos pacientes com sorologia IgM positiva para Febre Chikungunya. Esse padrão patológico linfocintográficos é descrito em pacientes com linfedema secundário a linfangites infecciosas dos MMII ^{42, 44} e foi a principal alteração encontrada por Soo et al, em 2007, ao investigarem a presença de linfopatia em pacientes com linfangites infecciosas dos MMII ⁴⁴.

Por outro lado, a presença de refluxo dérmico e a não visualização de linfonodos inguinais, que pouco foram encontradas no presente estudo, sugerem disfunção linfática mais grave ^{23, 52}, principalmente nos casos de linfedema primário que são consequentes a alterações genéticas e malformações dos vasos linfáticos.

Um outro aspecto interessante observado foi a presença de alterações linfocintigráficas bilaterais, caracterizadas por atraso no tempo de visualização dos linfonodos pélvicos, em dois pacientes que apresentavam linfedema unilateral e sorologia IgM positiva para Febre Chikungunya. Este achado pode caracterizar a presença de linfedema clinicamente compensado (linfedema incipiente ou grau 0). Por outro lado, não está disponível na literatura a incidência de achados linfocintigráficos anormais em indivíduos sadios. Belczak, em 2010, observou percentuais importantes de anormalidades linfocintigráficas em ambos os MMII de pacientes submetidos a exérese de veia safena magna em um só membro inferior para revascularização do miocárdio ⁴⁸. Pecking et al, em 2008, encontraram alterações linfocintigráficas em 76 (66%) dos pacientes sem edema clínico evidente ⁴⁷.

É também importante relatar que no presente estudo, cerca de 12% dos MMII, todos em pacientes com pesquisa de IgM positiva para Febre Chikungunya, apresentaram ao exame linfocintigráficos tempo acelerado de ascensão do radiotraçador com visualização dos linfonodos pélvicos variando de 1 a 9 minutos após a injeção.

O sistema linfático trabalha com uma enorme capacidade de reserva linfática. Para que haja o aparecimento do edema, mais de 80% dos capilares e vasos linfáticos de uma região devem estar sem funcionar. Logo, nem toda linfopatia é seguida de linfedema evidente ³⁶ e a linfocintigrafia é capaz de demonstrar deficiências funcionais no transporte linfático antes mesmo do aparecimento de sinais de linfedema ^{33, 35}.

Sabemos que o transporte linfático resulta de múltiplos mecanismos ¹⁸ e sua velocidade pode ser afetada por fatores humorais e físicos ²⁵. O tempo acelerado de visualização dos linfonodos pélvicos pode estar relacionados a um hiperfluxo linfático como tentativa de compensação ou ao aumento da linfangiogênese e expansão de vasos linfáticos pré-existent (hiperplasia linfática) em processos inflamatórios agudos ¹⁸.

Este aspecto também foi considerado por Collins et al., em 1989, quando consideraram três possíveis padrões de fluxo linfático na linfocintigrafia: normal, aumentado ou diminuído. O fluxo aumentado ocorre quando a visualização dos linfonodos é possível nos dez minutos iniciais e foi identificado por Collins et al em 3 pacientes portadores de insuficiência venosa e linfedema ⁵⁰.

Peckings et al, em 2008, consideraram o fluxo acelerado quando foi possível visualizar os linfonodos pélvicos em menos de 10 minutos e identificaram 23 pacientes com tempo acelerado para visualização dos linfonodos pélvicos portadores de linfedema grau 0 e 279 pacientes com tempo acelerado para visualização dos linfonodos pélvicos e linfedema grau 1 ⁴⁷.

De forma semelhante, Sapienza et al, em 2006, em uma análise retrospectiva de linfocintigrafias, identificaram precocemente a cadeia inguinal em três casos de linfedema secundário a trauma ²⁰. E ainda Cambria et al, em 1993, identificaram 31 pacientes com tempo de visualização de linfonodos pélvicos acelerados e desses 4 pacientes possuíam processo infeccioso ou inflamatório em atividade ²⁷.

Em muitos indivíduos, após um trauma, há um aumento na força e número das contrações dos vasos linfáticos para compensar o excesso de linfa ²⁵, quando se observa à linfocintigrafia hiperfluxo linfático, e, somente quando se supera a capacidade de transporte linfático, é que se desenvolverá clinicamente o linfedema. Assim, com o passar do tempo e com a instalação de fato do edema, esse tempo de captação da cadeia inguinal se torna mais prolongado ⁴⁸.

Nessa mesma linha, há ainda estudos que avaliam o papel dos vasos linfáticos em processos inflamatórios. Sabe-se que a linfangiogênese ocorre no período embrionário e pode ser reativada na vida adulta durante inflamação, cicatrização de feridas e metástases tumorais ²⁹. As células imunológicas são fonte de fatores angiogênicos e linfangiogênicos. Mastócitos, macrófagos, monócitos e neutrófilos são capazes de sintetizar substâncias que promovem a linfangiogênese em doenças inflamatórias ²⁹.

Varrichi et al, em 2015, encontraram vasos linfáticos dilatados na derme em psoríase e pele humana após exposição a raios UVB levando a hiperpermeabilidade linfática ²⁹. Também Xu et al, em 2003, em estudos envolvendo vasos linfáticos e inflamação em modelos de rato e tecidos humanos inflamados,

mostraram que a reação inflamatória aguda e doenças inflamatórias crônicas são acompanhadas por linfangiogênese e expansão de vasos linfáticos pré-existent (hiperplasia linfática). Esses mecanismos ocorrem não apenas nos tecidos inflamados, mas também nos linfonodos de drenagem ¹⁸.

É possível observar, na Linfo. 2, que o retardo no tempo de visualização dos linfonodos pélvicos foi a alteração mais frequente, estando presente em mais de 57% dos MMII avaliados e em cerca de 75% dos pacientes com exame sorológico IgM positivo para Febre Chikungunya.

Entre os 20 pacientes que realizaram a segunda linfocintigrafia, 3 pacientes apresentaram piora do padrão linfocintigráficos no segundo exame, caracterizadas por maior retardo no tempo de visualização dos linfonodos pélvicos. Estes achados poderiam indicar progressão da lesão dos vasos linfáticos desde a primeira linfocintigrafia.

É importante observar que a maioria dos trabalhos existentes na literatura, de forma diferente ao que foi realizado no presente estudo, descrevem alterações linfocintigráficas nos MMII em portadores de linfedema crônico e/ou secundário. Sabemos que os pacientes com linfedema secundário em fases avançadas são mais propensos a apresentar vasos linfáticos proeminentes ou linfangiectasia, vasos colaterais, atraso de transporte do radiofármaco e refluxo dérmico em imagens tardias ³⁵.

O presente trabalho foi dirigido, exclusivamente, para linfopatias em pacientes com duração do edema inferior a 6 meses. Estudos em linfedemas agudos são escassos e não há dados suficientes na literatura que descrevam as alterações linfocintigráficas esperadas.

As manifestações atípicas na Febre Chikungunya podem ser ocasionadas por efeito direto do vírus, por resposta imunológica ou por toxicidade a medicamentos ¹.

A fisiopatologia do linfedema é complexa ³⁴ e o mecanismo de formação do edema linfático na Febre Chikungunya segue desconhecido. Estudos recentes em modelos animais e humanos sugerem que a inflamação é o fator chave, se não o mais importante fator na progressão do linfedema, particularmente no que tange as alterações intersticiais e alterações no transporte da linfa ⁴³.

O CHIKV não é conhecido por lesionar células endoteliais ⁶. Porém Inamadar et al., que descreveram casos de linfedema em pacientes acometidos pelo CHIKV no sul da Índia, realizaram biópsias de pele em pacientes com lesões de hiperpigmentação. Ao analisar os resultados, observou infiltrado linfocítico perivascular e indagou se essa alteração seria secundária a ação direta do vírus. O mesmo infiltrado linfocítico perivascular associado a alterações endoteliais foi observado em biópsias de úlceras e lesões vasculíticas, o que pode estar relacionado a ação direta do vírus ou uma vasculite desencadeada pela infecção viral ⁹.

O acometimento articular com edema periarticular, tenossinovite e artrite, é típico da Febre Chikungunya e caracteriza a principal manifestação nas fases aguda e crônica ^{1, 6} e pode estar associado ao desenvolvimento de linfedema nesses pacientes.

O linfedema é descrito como uma manifestação extraarticular rara de doenças reumatológicas, principalmente artrite psoriática, artrite reumatóide e artrite reumatóide juvenil ^{23, 31, 38}. Entretanto, o mecanismo de formação do edema nas doenças reumatológicas permanece desconhecido ^{31, 38}.

Atualmente, a teoria mais aceita é a presença de uma obstrução mecânica por sinovite ou bursite levando ao linfedema e a resolução desta pode levar a melhora do edema por eliminação da causa de obstrução ³¹. Nos casos em que não existe uma obstrução mecânica visível, alguns autores referem que o linfedema poderá resultar de fenômenos de linfangite com destruição dos canais linfáticos, aumento da permeabilidade capilar ou fibrinólise anormal dos tecidos afetados ³¹.

Outra possibilidade é que a Febre Chikungunya parece induzir uma crioglobulinemia mista tipo II, II-III ou III. Crioglobulinas são imunoglobulinas que se precipitam no frio e podem induzir doenças vasculares e reumáticas. A crioglobulinemia mista já foi descrita em infecções crônicas e agudas ².

Oliver et al, em 2009, avaliaram a presença e persistência de crioglobulinemia em 51 pacientes portadores de Febre Chikungunya após viagens a territórios epidêmicos. Cerca de 20% dos pacientes apresentaram manifestações vasculares. Destes pacientes, 94% apresentaram crioglobulinemia em diferentes tempos de doença e os aumentos de crioglobulinas foram relacionados a início de manifestações vasculares ou recidivas dessas. Não houve associação significativa entre as manifestações vasculares sistêmicas e a crioglobulinemia, talvez pelo

pequeno número de pacientes incluídos no estudo, mas foi possível observar uma tendência para essa relação ². A presença de crioglobulinas talvez possa explicar as manifestações vasculares, mas essa afirmação ainda carece de estudos para comprovação, o que não foi feito no presente trabalho.

Apesar do vírus da Dengue ter sua transmissão continuada intercalada com ocorrências de epidemias no Brasil, a presença de pacientes com linfedema de MMII não foi observada em epidemias passadas.

Esta característica também foi observada na presente pesquisa já que entre os 18 pacientes com resultado da pesquisa sorológica (IgM) para Dengue, apenas 30% apresentaram sorologia positiva. Para reforçar a hipótese de que a Dengue não está relacionada ao surgimento do linfedema dos MMII, é importante destacar que entre os pacientes que apresentaram a sorologia positiva quase 70% apresentaram coinfeção (Febre Chikungunya e Dengue) e destes todos apresentaram alterações à linfocintigrafia, sugerindo que o dano linfático está relacionado à Febre Chikungunya.

A prevalência da coinfeção na literatura varia de 1 a 36,4% ¹³ e pouco se conhece sobre as manifestações clínicas. Não havendo consenso quanto a coinfeção estar ou não associada a maior gravidade ^{13, 14}.

No Brasil, o percentual de pacientes com coinfeção não está disponível. Pernambuco, no entanto, possui os números de coinfeção para óbitos relacionados a arboviroses. Em 2016, foram 375 óbitos registrados e destes 24% apresentavam resultados laboratoriais positivos para Dengue e Febre Chikungunya ⁵. Na presente pesquisa, a taxa de coinfeção foi de cerca de 20% dos pacientes com resultados de sorologias. Como os vírus da Dengue e da chikungunya compartilham os mesmos vetores e zonas geográficas, são necessários mais estudos para avaliar o comportamento da coinfeção.

O CHIKV já demonstrou sua habilidade de se espalhar e infectar grandes proporções da população ³ e a possibilidade de novas epidemias no Brasil não está descartada.

A resposta imune inata e adaptativa à infecção aguda do CHIKV tem recebido bastante atenção. Ainda assim, a fisiopatogenia das manifestações dos diversos acometimentos da Febre Chikungunya segue pobremente caracterizado. Pesquisas devem ser realizadas para compreensão da fisiopatologia das

manifestações atípicas e crônicas desta enfermidade, particularmente das manifestações nos vasos linfáticos ³.

Esses assuntos, provavelmente, vão exigir novos estudos para a descoberta de biomarcadores relacionados a severidade e cronicidade da doença e estudo genômicos envolvendo pacientes ⁶.

O tratamento do linfedema, sem cura definitiva até o presente momento, é baseado em reduzir o volume do membro, evitar infecções e otimizar a função do membro. Prevenir a progressão da lesão linfática e instituir um tratamento precoce é fundamental para que não haja evolução para uma insuficiência linfática crônica irreversível que determina o surgimento dos quadros mais graves de linfedema.

Espera-se que este trabalho possa servir como estímulo ao desenvolvimento de novas pesquisas científicas que busquem o melhor esclarecimento dos danos da circulação linfática presentes nos portadores de Febre Chikungunya, potenciais biomarcadores para o diagnóstico de linfedema e novas opções de tratamento.

7 CONCLUSÃO

Os pacientes incluídos no estudo com Febre Chikungunya apresentaram linfopatia em mais de 80% dos MMII com edema estudados através da linfocintigrafia. As alterações linfáticas persistiram em cerca de 65% dos membros reavaliados após 90 dias.

REFERÊNCIAS

1. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Secretaria de Atenção Básica Chikungunya: Manejo Clínico / Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Secretaria de Atenção Básica. – Brasília: Ministério da Saúde, 2017.
2. Oliver M, Grandadam M, Marimoutou C, Rogier C, Botelho-Nevers E, Tolou H. et al. Persisting Mixed Cryoglobulinemia in Chikungunya Infection. *PLoS Negl Trop Dis*. 2009;3(2):e374.
3. Staples JE, Breiman RF, Powers AM. Chikungunya Fever: an Epidemiological Review of a Re – Emerging Infectious Disease. *Clin Infect Dis*. 2009;49(6):942-8.
4. Secretaria de Vigilância em Saúde – Ministério da Saúde. Boletim Epidemiológico - Volume 48 - nº 2 - 2016 - Monitoramento dos casos de Dengue, febre de chikungunya e febre pelo vírus Zika. *Semana Epidemiológica* 51, 2016
5. Secretaria de Saúde do Estado de Pernambuco. Secretaria Executiva de Vigilância em Saúde. Diretoria Geral de Controle de Doenças e Agravos. Gerência de Vigilância às arboviroses. Informe Epidemiológico Nº 47/SE 49. 2016
6. Weaver SC, Lecuit M. Chikungunya Virus and the Global Spread of a Mosquito – Borne Disease. *N Eng J Med*. 2015;372(13):1231-9.
7. Mohan A, Kiran DH, Manohar IC, Kumar DP. Epidemiology, Clinical Manifestations, and Diagnosis of Chikungunya Fever: Lessons Learned From the Re-Emerging Epidemic. *Indian J Dermatol*. 2010;55(1):54-63.
8. Torres JR, Leopoldo Códova G, Castro JS, Rodriguez L, Saravia V, Arvelaez J. et al. Chikungunya Fever: Atypical and lethal cases in the Western hemisphere A venezuelan experience. *IDCases*. 2014;2(1):6-10.
9. Inamadar AC, Palit A, Sampagavi VV, Raghunath S, Deshmukh NS. Cutaneous manifestations of chikungunya fever: observations made during a recent outbreak in South India. *Int J Dermatol*. 2008;47(2):154-9.

10. Borgherini G, Poubeau P, Staikowsky F, Lory M, Le Moullec N, Becquart JP. et al. Outbreak of Chikungunya on Reunion Island: Early Clinical and Laboratory Features in 157 Adult Patients. *Clin Infect Dis.* 2007;44(11):1401-7.
11. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. Plano de Contingência Nacional para a Febre Chikungunya / Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. – Brasília: Ministério da Saúde, 2014.
12. Taubitz W, Cramer JP, Kapaun A, Pfeffer M, Drosten C, Dobler G. et al. Chikungunya Fever in Travelers: Clinical Presentation and Course. *Clin Infect Dis.* 2007;45(1):e1-4.
13. Furuya-Kanamori L, Liang S, Milinovich G, Soares Magalhães RJ, Clements AC, Hu W. et al. Co-distribution and co-infection of chikungunya and Dengue viruses. *BMC Infect Dis.* 2016;16:84.
14. Rosso F, Pacheco R, Rodríguez S, Bautista D. Co-infección por virus del Dengue (DEN-V) y virus Chikungunya (CHIK-V) durante un brote epidémico en Cali, Colombia. Comunicación de un caso fatal. *Rev Chilena Infectol.* 2016;33(4):464-7.
15. Moa MT, Terzian AC, Silva ML, Estofolete C, Nogueira ML. Mosquito-transmitted viruses – the great Brazilian challenge. *Braz J Microbiol.* 2016;47 Suppl 1:38-50.
16. Simon F, Parola P, Grandadam M, Fourcade S, Oliver M, Brouqui P. et al. Chikungunya infection An Emerging Rheumatism Among Travelers Returned from Indian Ocean Island. Report of 47 cases. *Medicine (Baltimore).* 2007;86(3):123-37.
17. Burnand KM, Glass DM, Sundaraiya S, Mortimer PS, Peters AM. Popliteal node visualization during standard pedal lymphoscintigraphy for a swollen limb indicates impaired lymph drainage. *Am J Roentgenol.* 2011;197(6):1443-8.s. Report of 47 cases
18. Adamczyk LA, Gordon K, Kholová I, Meijer-Jorna LB, Telinius N, Gallagher PJ. et al. Lymph vessels: the forgotten second circulation in health disease. *Virchows Arch* 2016;469(1):3-17.

19. Tiwari A, Cheng KS, Button M, Myint F, Hamilton G. Differential diagnosis, investigation, and current treatment of lower limb lymphedema. *Arch Surg*. 2003; 138(2):152-61.
20. Sapienza MT, Endo IS, Ferraro GC, Tavares MGM, Campos Neto GC, Guedes Neto HJ, Lewin S, Marone MMS. Critérios semiquantitativos de análise da linfocintigrafia em linfedema dos membros inferiores. *J Vas Bras*. 2006;5(4): 288-94.
21. ISL. The diagnosis and treatment of peripheral lymphedema: 2013 consensus document of the International Society of Lymphology. *Lymphology*. 2013;46(1): 1-11.
22. Godoy JRP, Silva VZM, Souza HA. Linfedema: revisão da literatura. *Univ Ciênc Saúde*. 2004;2(2):267-80.
23. Yuan Z, Chen L, Luo Q, Zhu J, Zhu R. The role of radionuclide lymphoscintigraphy in extremity lymphedema. *Ann Nucl Med*. 2006;20(5):341-4.
24. Kalawat TC, Chittoria RK, Reddy PK, Suneetha B, Narayan R, Ravi P. Role of lymphoscintigraphy in diagnosis and management of patients with leg swelling of unclear etiology. *J Nucl Med*. 2012;27(4):226-30.
25. Witte MH, Bernas MJ. Lymphatic Pathophysiology. In: Cronenwett JL, Johnston KW. *Rutherford's Vascular Surgery*. 7 ed. Filadélfia: Saunders Elsevier, 2005.
26. Rockson SG. Lymphedema Evaluation and Decision Making. In: Cronenwett JL, Johnston KW. *Rutherford's Vascular Surgery*. 7 ed. Filadélfia: Saunders Elsevier, 2005.
27. Cambria RA, Gloviczki P, Naessens JM, Wahner HW. Noninvasive evaluation of the lymphatic system with lymphoscintigraphy: a prospective, semiquantitative analysis in 386 extremities. *J Vasc Surg*. 1993;18(5):733-82.
28. Warren AG, Brorson H, Borud LJ, Slavin SA. Lymphedema A Comprehensive Review. *Ann Plast Surg*. 2007;59(4):464-72.
29. Varrichi G, Granata F, Loffredo S, Genovese A, Marone G. Angiogenesis and lymphangiogenesis in inflammatory skin disorders. *J Am Acad Dermatol*. 2015;73(1):144-53.
30. Sadeghi R, Kazemzadeh G, Keshtgar M. Diagnostic application of lymphoscintigraphy in the management of lymphedema. *Hell J Nucl Med*. 2010;13(1):6-10.

31. Ambrósio C, Abreu P, Alexandre M, Malcata A. Linfedema na Artrite Idiopática Juvenil: uma manifestação extraarticular rara. *Acta Reumatol Port.* 2008;33(4):457-9.
32. Moshiri M, Katz D, Marvin B, Yung E. Using lymphoscintigraphy to evaluate suspected lymphedema of the extremities. *Am J Roentgenol.* 2002;178(2):405-12.
33. Kafejian-Haddad AP, Garcia AP, Mitev AG, Reis A, Kassab C, Centofanti G. et al. Avaliação linfocintigráfica dos linfedemas dos membros inferiores. Correlação com achados clínicos em 34 pacientes. *J Vasc Br.* 2005;4(3):283-9.
34. Dabrowski J, Merkert R, Kuśmierek J. Optimized lymphoscintigraphy and diagnostics of lymphatic o edema of the lower extremities. *Nucl Med Rev.* 2008; 11(1):26-9.
35. Barral CM, Stehling AP, Silva ACM, Castro AC, Ivo CS, Korman DE, et al. Linfocintigrafia de membros inferiores: estudo retrospectivo de 154 casos no período de março de 2009 a junho de 2010. *Rev Med Minas Gerais.* 2013;23(2):185-95.
36. Guedes Neto HJ. Fisiopatologia da Insuficiência Linfática. In: Thomaz JB, Belczak CEQ. *Tratado de Flebologia e Linfologia.* 1 ed. Rio de Janeiro: Rubio, 2006. p. 673-7.
37. Tomczak H, Nyka W, Lass P. Lymphoedema: lymphoscintigraphy versus other diagnostic techniques – a clinician's point of view. *Nucl Med Rev Cent East Eur.* 2005;8(1):37-43.
38. Bouomrani S, Nouma H, Slama A, Chebbi S, Neffoussi M, Fara A. et al. Lymphoedeme unilateral du membre supérieur au cours d'une polyarthrite rhumatoïde. *Pan Afr Med J.* 2015;21:2-5.
39. Szuba A, Shin WS, Strauss W, Rockson S. The third circulation: radionuclide lymphoscintigraphy in the evaluation of lymphedema. *J Nuc Med.* 2003;44(1): 43-57.
40. Picheth FS, Gomes CS. Classificação dos Linfedemas. In: Thomaz JB, Belczak CEQ. *Tratado de Flebologia e Linfologia.* 1 ed. Rio de Janeiro: Rubio, 2006. p. 693-5.
41. Lam MC, Luk WH, Tse KH. Lymphoscintigraphy in the evaluation of lower extremity lymphedema: local experience. *Hong Kong Med J.* 2014;20(2):121-5.

42. Gloviczki P, Calcagno D, Schi. Noninvasive evaluation of the swollen extremity: experiences with 190 lymphoscintigraphic examinations. *J Vasc Surg.* 1989;9(5): 683-90.
43. Dixon B, Weiler M. Bridging the divide between pathogenesis and detection in lymphedema. *Semin Cell Dev Biol.* 2015;38:75-82.
44. Soo JK, Bicanic TA, Heenan S, Mortimer PS. Lymphatic abnormalities demonstrated by lymphoscintigraphy after lower limb cellulitis. *Br J Dermatol.* 2008;158(6):1350-3.
45. Dalia RM, Martins GRP, Barbosa R, Lima CF, Siqueira CF. Qualitative and quantitative lymphoscintigraphy in the evaluation of lower limbs lymphedema. *Braz Arch Biol Tech.* 2005;48(2):159-62.
46. Marques SRB, Lins EM, Marchetti F, Sohsten WV. Visualização linfocintigráfica da desembocadura do ducto torácico. *J Vasc Bras.* 2005;4(4):349-52.
47. Pecking P, Alberíni JL, Wartski M, Edeline V, Cluzan RV. Relationship between lymphoscintigraphy and clinical findings in lower limb lymphedema (LO): toward a comprehensive staging. *Lymphology.* 2008;41(1):1-10.
48. Belczak CEQ. Avaliação Clínica e Linfocintigráficas dos Membros Inferiores Pós – Exérese de Veia Safena Magna para Revascularização do Miocárdio por Técnica de Incisões Escalonadas. [Dissertação Doutorado]. São Paulo: Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo – Curso de Pós – Graduação em Medicina; 2010.
49. Azoubel E. Complicações da Linfografia. In: Azoubel E. Linfografia no estudo do sistema linfático. 1 ed. São Paulo: Memnon, 2016. P. 64-6.
50. Collins PS, Villavicencio JL, Abreu SH, Gomez ER, Coffey JA. et al. Abnormalities of lymphatic drainage in lower extremities: a lymphoscintigraphic study. *J Vasc Surg.* 1989;9(1):145-52.
51. Almeida CA. Alterações Linfocintigráficas nos Membros Inferiores Contralaterais dos Portadores de Linfedema Unilateral. [Dissertação Mestrado]. Recife: Centro de Ciências da Saúde - Universidade Federal de Pernambuco; 2015.
52. Karaçavus, Yilmaz YK, Ekim H. Clinical Significance of Lymphoscintigraphy Findings in the Evaluation of Lower Extremity Lymphedema. *Mol Imaging Radionucl Ther.* 2015;24(2):80-4.

APÊNDICE A – ARTIGO PUBLICADO: SECONDARY LOWER LIMBS LYMPHEDEMA IN PATIENTS WITH CHIKUNGUNYA FEVER

Observational Study

Medicine®

OPEN

Secondary lower limbs lymphedema in patients with Chikungunya fever

Catarina Coelho Almeida, MD^a, Esdras Marques Lins, PhD^{b,*}, Simone Cristina Soares Brandão, PhD^c, Flavia Cristina Morone Pinto, PhD^d, José Lamartine de Andrade Aguiar, PhD^b, José Luiz de Lima Filho, PhD^e, Fernanda Appolônio Rocha, PhD^b

Abstract

Chikungunya fever (CHIKF) is an arbovirus characterized by acute fever, myalgia and polyarthralgia. Lymphedema in the lower limbs (LL) was observed in several patients during an outbreak of CHIKF in the state of Pernambuco (Brazil) in 2016. No reports on lymphatic vessels disease due to CHIKF have been described. The aim of the study was to follow lymphatic abnormalities in the LL of 16 patients with CHIKF, using lymphoscintigraphy.

An observational, prospective study with patients in the acute phase of CHIKF (confirmed serological diagnosis) with LL edema submitted to clinical evaluation and lymphoscintigraphy at baseline and after 90 days.

Sixteen patients (81% females) participated in this study. All patients presented with lower limb lymphedema, being 15 (94%) bilateral. Of the 31 limbs affected by lymphedema, 24 (77%) presented abnormalities in lymphatic drainage by lymphoscintigraphy. The delay to visualize pelvic lymph nodes was the most frequent lymphoscintigraphic abnormality, observed in 16 (51,6%) LL. Nine (56%) patients were clinically reevaluated after 90 days, and all 18 LL remained with lymphedema. A second lymphoscintigraphy showed persistent abnormalities in 13 (72%) of the 18 LL.

CHIKF can lead to lymphedema, and lymphedema may persist or progress after 3 months of the acute phases of the disease.

Abbreviations: Ceap Classification = clinical-etiology-anatomy- pathophysiology classification of the chronic venous disorders, Chikf = Chikungunya fever, IgG = immunoglobulin G, IgM = immunoglobulin M, LL = lower limbs, PCR = polymerase chain reaction.

Keywords: Chikungunya fever, lower limb lymphedema, lymphatic abnormalities, lymphatic vessels, lymphoscintigraphy

Author summary

1. Chikungunya fever (CHIKF) is an acute disease accompanied by arthralgia, intense asthenia, myalgia, headache and skin rash. The diagnosis of CHIKF is typically clinical, since the association between acute fever and arthralgia is highly predictive in areas where the disease is endemic or epidemics occur. A definitive diagnosis can be made by detecting the virus by polymerase chain reaction (PCR) or through serological test by detecting immunoglobulin M (IgM) and immunoglobulin G (IgG).
2. The most common vascular manifestations are peripheral arterial disorders and the Raynaud phenomenon but lymphedema in the lower limbs (LL) was observed in

several patients during an outbreak of CHIKF in the state of Pernambuco (Northeastern Brazil) in 2016. For the first time, lymphoscintigraphic abnormalities were demonstrated in patients with CHIKF and LL edema. CHIKF can lead to lymphedema, and lymphedema may persist or progress after three months of the acute or subacute phases of the disease.

1. Introduction

Chikungunya virus is an alphavirus transmitted by the *Aedes Aegypti* and *Aedes Albopictus* infected mosquitoes widely spread across Brazil.^[1–7] This virus has shown an amazing ability to

Editor: Babak Abdinia.

The authors report no conflicts of interest.

^aDepartment of Vascular Surgery, Hospital das Clínicas, Universidade Federal de Pernambuco, ^bDepartment of Surgery, CCS, Universidade Federal de Pernambuco,

^cDepartment of Clinical Medicine, CCS, Universidade Federal de Pernambuco, Recife, ^dDepartment of Public Health, Centro Acadêmico de Vitória, Universidade Federal de Pernambuco, Vitória de Santo Antão, ^eDepartment of Biochemistry, CCB, Universidade Federal de Pernambuco, Recife, Brazil.

* Correspondence: Esdras Marques Lins, Universidade Federal de Pernambuco, Recife, Pernambuco, Brazil (e-mail: esdraslins@uol.com.br).

Copyright © 2019 the Author(s). Published by Wolters Kluwer Health, Inc.

This is an open access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution-Non Commercial License 4.0 (CCBY-NC), where it is permissible to download, share, remix, transform, and buildup the work provided it is properly cited. The work cannot be used commercially without permission from the journal.

How to cite this article: Almeida CC, Lins EM, Soares Brandão SC, Pinto FCM, de Andrade Aguiar JL, de Lima Filho JL, Rocha FA. Secondary lower limbs lymphedema in patients with Chikungunya fever. *Medicine* 2019;98:49(e18274).

Received: 26 June 2019 / Received in final form: 8 October 2019 / Accepted: 7 November 2019

<http://dx.doi.org/10.1097/MD.00000000000018274>

spread and infect a large proportion of the population, as it has been observed in recurrent Chikungunya fever outbreaks. This arbovirus has an epidemic character with high attack rates ranging from 38% to 63%.^[1] In 2016, 146,914 cases of CHIKF were confirmed in Brazil, with a higher incidence rate in the Northeast. The state of Pernambuco, located on the east coast of Brazil, was responsible for 25,692 cases of CHIKF^[8] and for the highest number of deaths in 2016.^[1,8]

CHIKF is typically an acute disease accompanied by arthralgia, intense asthenia, myalgia, headache and skin rash. The disease has an abrupt start after a 3-day incubation period and can evolve into 3 phases: acute - after the incubation period until the 10th day; subacute - if the joint pain persists after the acute phase, lasting up to 3 months; and chronic - the persistence of symptoms after 3 months and lasting up to 3 years.^[1,2,4,5,9]

The diagnosis of CHIKF is typically clinical, since the association between acute fever and arthralgia is highly predictive in areas where the disease is endemic or epidemics have occurred,^[9] such as in Pernambuco. The main laboratory finding is leukopenia with lymphopenia.^[1,9] The definitive diagnosis can be made by detecting the virus by polymerase chain reaction (PCR) in the first week of illness. Serological diagnosis is made through detecting immunoglobulin M (IgM) from the 2nd to the 3rd day of illness, remaining present for 1 up to 3 months, and immunoglobulin G (IgG) starting from the 5th to the 10th day of illness, and remaining active for years.^[1,2,9]

Atypical manifestations involving different systems, including the arterial vascular system, have been described in the literature involving CHIKF.^[1,10,11] The most common vascular manifestations are peripheral arterial disorders and the Raynaud phenomenon.

Lymphedema in the lower limbs (LL) was observed in several patients during an outbreak of CHIKF in the state of Pernambuco (Northeastern Brazil) in 2016. As far as lymphatic manifestations are concerned, based on our knowledge there is only one study in the literature describing isolated cases of lymphedema in patients with CHIKF, however without lymphoscintigraphic confirmation.^[12]

Thus, the aim of the present study was to evaluate lymphatic changes in the LL of patients with CHIKF and LL edema through lymphoscintigraphy.

2. Methods

The study population consisted of patients attended at the Ambulatory Clinic of Angiology and Vascular Surgery - Vascular Surgery Clinic of the *Hospital das Clínicas* of the Federal University of Pernambuco (HC - UFPE), sent for evaluation of lower limb edema with clinical epidemiological and serological diagnosis of CHIKF. Sixteen patients with positive serological diagnosis (detection of IgM antibodies for CHIKF) were included. All research stages were developed from March 2016 to November 2016, and a prospective observational study model was employed. In the same period, at the *Hospital das Clínicas* of the Federal University of Pernambuco (HC - UFPE), 248 cases of CHIKF were notified.^[8]

The selected patients were subjected, LL doppler ultrasonography to exclude deep vein thrombosis, and 2 lymphoscintigraphies; one during the study admission period and another 90 days after.

Children, pregnant women, patients with a body mass index above 40, patients with LL ulcers of any etiology or advanced

chronic venous disease of the LL (C3–C6 according to the Clinical-Etiology-Anatomy-Pathophysiology Classification of the Chronic Venous Disorders – CEAP classification), patients with renal, hepatic and/or cardiac failure, patients with a previous history of LL edema of any etiology, deep venous thrombosis, LL lymphangitis, orthopedic, vascular and/or oncologic LL surgery, patients under radiotherapy and patients with clinically evident lymphedema prior to CHIKF were all excluded from the study.

LL lymphoscintigraphy was performed at the HC - UFPE Nuclear Medicine Service following subcutaneous administration in the first inter-toe space of each foot of about 37 MBq (1 mCi) with a volume of 0.1 mL of dextran-70 solution marked with ^{99m}Tc. The ^{99m}Tc radionuclide was obtained from a molybdenum-technetium generator, manufactured by IPEN-CNEN-São Paulo.

Each patient walked for 10 minutes and then radiopharmaceutical bolus injection was performed with a 13x3 29G 1/2" needle after previous aspiration with the patient in the decubitus position. On-site massage was performed and patients performed flexion and ankle extension during the examination.

Dynamic images of the anterior pelvic region were acquired for 30 minutes (1 frame/minute) immediately after radiopharmaceutical injection, and whole-body images in the anterior and posterior projections (capture rate 7.5 cm/minute) about 1 hour after. Whole body images were also acquired 4 hours after the injection in case radiopharmaceutical ascension was not observed up to the height of the thoracic duct in the 1-hour images. The images were acquired by an all-purpose STARCAM 3200 gamma camera (General Electric, CA, USA) of one detector, with a collimator for low energy, 140 kiloelectronvolt (keV) photopic and 20% window. The following lymphoscintigraphic changes were analyzed for interpreting the images: asymmetry and early or delayed in radiotracer arrival in topography of inguinal and pelvic lymph nodes in the 30-minute dynamic images, poor visualization of the lymphatic vessels (medial superficial trunk of the lower limb), dermal reflux of the radiopharmaceutical, presence of collateral circulation, dilatation and tortuosity of lymphatic vessels and visualization of deep lymph nodes.

The obtained data was organized into spreadsheets (Microsoft Office Excel 2003). Descriptive statistics were used for analyzing the social, clinical and epidemiological profile and the results obtained from the lymphoscintigraphies, and the data were presented as *n* (absolute number) and % (relative number).

All patients were informed as to the nature of the research and the benefits of the diagnostic investigation, and those who agreed to participate in the study signed the Free and Informed Consent Terms. The study project was approved by the Ethics and Research Committee on Human Beings of the Federal University of Pernambuco (Opinion number: 1.710.092).

3. Results

In the periodo of the study a 248 cases of CHIKF was notified at the Hospital das Clínicas of the Federal University of Pernambuco (HC - UFPE), from them 31 were refer to the clinic as suspect Lymphedema and finally 16 was diagnosis by Lymphoscintigraphy of LL. (prevalence of confined LL: 6.4%).

Those 16 patients with soft and pitting LL edema and positive IgM serology for CHIKF in the acute or subacute phases of CHIKF selected, all from Pernambuco, have an average age of 59 years, and 13 (81%) patients were female (Fig. 1).



Figure 1. Patient from this study with LL lymphedema (cylindrical shape) and an edema in the dorsum of the foot included in the study.

Concerning LL affected by lymphedema, 15 (93.7%) patients presented bilateral edema and 1 (6.2%) unilateral edema.

Among the 31 LL of the 16 patients evaluated in the first lymphoscintigraphy, the presence of lymphopathy was observed in 24 (77.4%) LL. The delay in pelvic lymph nodes visualization was the most frequent alteration present in 16 (51.6%) LL, accelerated visualization of the pelvic lymph nodes in 5 (16%) LL, presence of dermal reflux in 2 (6.4%) LL, visualization of deep lymph nodes (popliteal, femoral and/or tibial) in 1 (3.2%) LL (Table 1, Figs. 2 and 3).

After the first evaluation, compression stockings (20–30 mmHg) were prescribed for all patients and the patients were advised to raise the legs when possible.

Out of the 16 study patients, 9 (56.2%) returned for a clinical reevaluation 90 days later and all of these patients continued to present bilateral LL edema.

All those 9 patients underwent a second lymphoscintigraphy. The delay in the visualization time of the pelvic lymph nodes was the most frequent abnormality, present in 13 (72.2%) LL, followed by the presence of dermal reflux in one (5.5%) LL and visualization of deep lymph nodes (popliteal, femoral and/or tibial) in one (5.5%) LL. Among the 18 LL underwent a second

lymphoscintigraphy, 13(72,2%) presented lymphoscintigraphic abnormalities (Fig. 4 and Table 2).

4. Discussion

This was the first study to investigate lymphatic damage in patients with CHIKF and LL edema. Our results showed that CHIKF can cause acute lymphedema, and that lymphatic damage can progress or persist for more than 3 months causing chronic lymphedema.

The pathophysiology of lymphedema is complex^[11–14] and the mechanism of lymphatic edema formation in CHIKF remains unknown. Recent studies in animal and human models suggest that inflammation is the key factor, if not the most important in the progression of lymphedema, particularly regarding interstitial changes and lymph transport.^[12,15] Inflammatory joint involvement characterized by periarticular edema, tenosynovitis and arthritis is typical of CHIKF, and characterizes the main manifestation in the acute and chronic phases,^[1,9] and may be associated with the development of lymphedema in these patients.

Another possibility is that CHIKF induces a mixed type II, II-III or III cryoglobulinemia. In 2009, Oliver et al evaluated the presence and persistence of cryoglobulinemia in 51 patients with CHIKF. About 20% of the patients presented vascular manifestations, and 94% of these presented cryoglobulinemia.^[16] The presence of cryoglobulins may be related to vascular manifestations, but this statement still lacks studies for confirmation.

The innate and adaptive immune response to acute chikungunya virus infection has received considerable attention. Nevertheless, the pathophysiology of the manifestations of various CHIKF afflictions remains poorly characterized. Research should be performed to understand the pathophysiology of the atypical and chronic manifestations of this disease,^[10] particularly of the manifestations in the lymphatic vessels. This problem will probably require new studies in order to discover biomarkers related to the severity and chronicity of the disease and genomic analysis involving these patients.^[9]

This study considered normal lymphoscintigraphic findings: gradual and symmetrical rise of the radiotracer in the anterior and medial LL regions through a maximum of 5 lymphatic vessels in the calf, and up to 2 lymphatic vessels in the thigh; bilateral visualization of 2 and up to 10 pelvic lymph nodes between 10 and 15 minutes of injection; and absence of radiotracer accumulation in the subcutaneous cellular tissue in the late images of 1 and/or 4 hours. Similar criteria have been adopted by other authors.^[17–21]

The delay in radiotracer ascent was the main lymphoscintigraphic alteration found in majority of the assessed LL. This lymphocytic pathological pattern is described in patients with lymphedema secondary to infectious lymphangitis of the LL,^[20,22] and was the main alteration found by Soo et al in 2007 when investigating the presence of lymphopathy in patients with infectious lymphangitis.^[22]

About 60% of the patients in the present study returned three months later for reassessment, and the persistence of lymphedema was observed in the majority of them. The delay in visualization time of the pelvic lymph nodes was also the most frequent alteration in the second lymphoscintigraphy. Moreover, some patients reassessed presented worsening in the lymphoscintigraphic pattern. These findings seem to indicate progression

Table 1	
Lymphoscintigraphic results of the initial lymphoscintigraphy (Lympho. 1).	
Lymphoscintigraphic parameters	
Lymphoscintigraphic results	LL study sample
N	31
Normal lymphoscintigraphy	7 (22.6%)
Abnormal lymphoscintigraphy	24 (77.4%)
Visualization of pelvic lymph nodes in less than 5 min	5 (16.1%)
Visualization of pelvic lymph nodes after 30 min (<60 min)	12 (38.7%)
Visualization of pelvic lymph nodes after 60 min	4 (12.9%)
Dermal reflux	2 (6.4%)
Deep lymph nodes	1 (3.2%)

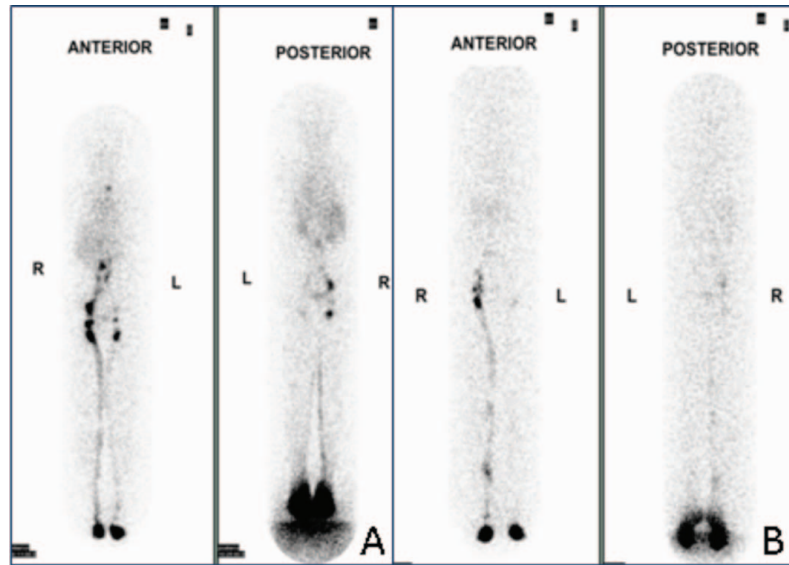


Figure 2. A: Whole body images from lymphoscintigraphy demonstrating poorly defined lymphatic vessels on the left and pelvic lymph nodes visualized just on 1-hour imaging post- ^{99m}Tc - Dextran-70 injection. B: Whole body images from lymphoscintigraphy demonstrating poorly defined lymphatic vessels and poorly visualized pelvic lymph nodes on the left.

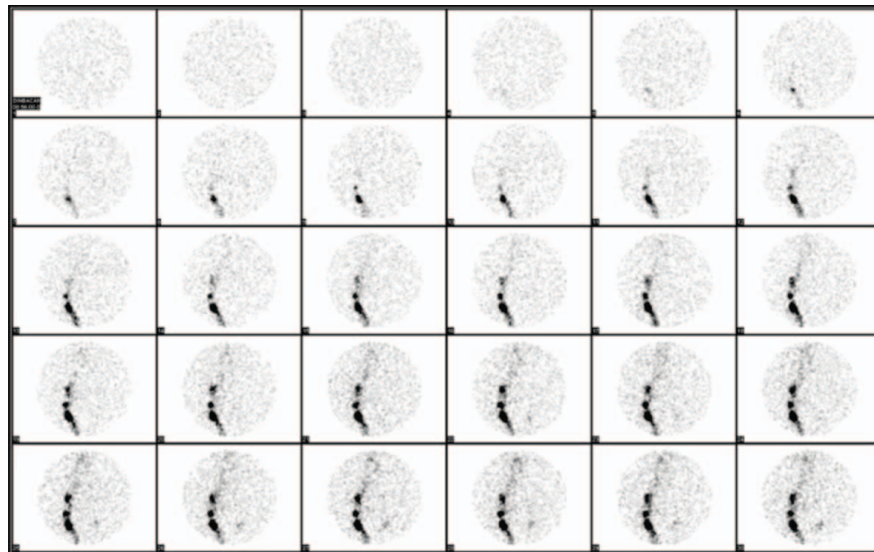


Figure 3. Lymphoscintigraphy images of the anterior pelvis acquired at 1-minute intervals during 30 minutes with absence of pelvic lymph node visualization on the left after 30 minutes of radiotracer injection.

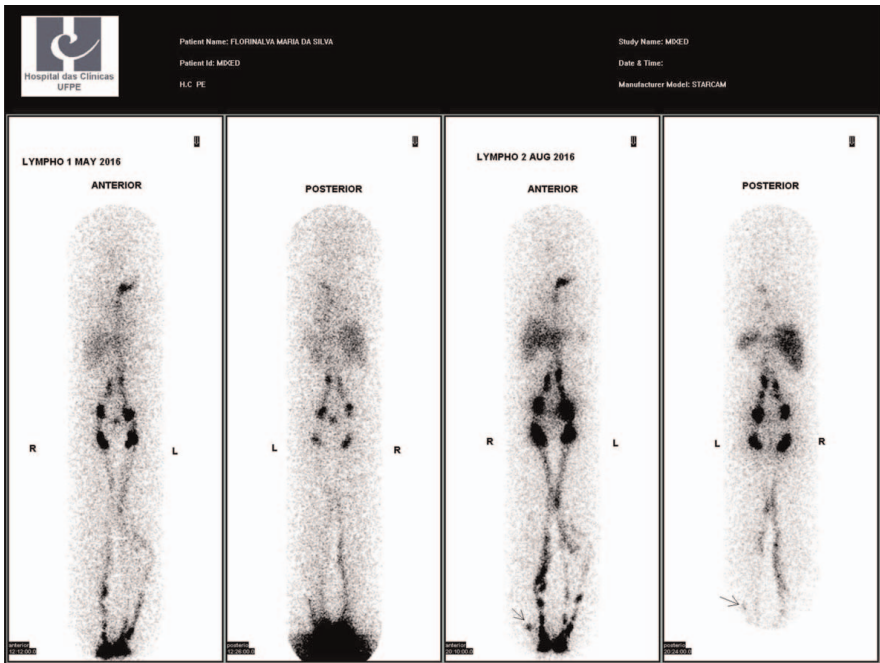


Figure 4. – LL lymphoscintigraphy showing increase of the collateral lymphatic vessels and increase in the number of deep lymph nodes in the second exam.

of the injury in the lymphatic vessels, thus demonstrating the possibility of chronic lymphatic vascular manifestations caused by CHIKF for the first time.

Unlike the present study, most studies in the literature describe lymphoscintigraphic changes in the LL of patients with chronic and/or secondary lymphedema. Advanced lymphedema phases are more likely to exhibit prominent lymphatic vessels or lymphangiectasia, the presence of collaterals, more pronounced delay in radiotracer transport, and dermal reflux in delayed images.^[23] Otherwise, the present study evaluated lymphatic abnormalities in patients with the duration of edema for less than 6 months. Studies on acute lymphedema are scarce, and there is

insufficient data in the literature describing expected lymphoscintigraphic changes.

Another alteration evidenced in this study was the accelerated radiotracer ascension time, with visualization of the pelvic lymph nodes varying from 1 to 9 minutes after the injection of ^{99m}Tc-Dextran 70 in about 16% of the assessed LL. Lymph flow may be normal, increased or decreased. Increased flow is characterized by pelvic lymph node visualization up to 10 minutes after radiopharmaceutical injection, and has already been associated with the presence of venous insufficiency and lymphedema.^[24,25] It is possible that this accelerated pelvic lymph node visualization time may be related to lymphatic hyperflow as an attempt to compensate or increase lymphangiogenesis, and pre-existing lymphatic vessel expansion (lymphatic hyperplasia) in acute inflammatory processes.^[26] More studies involving the Chikungunya virus are necessary to confirm its action over the lymphatic vessels.

Table 2
Lymphoscintigraphic results of the second lymphoscintigraphy 90 days after the first exam (Lymphoscintigraphy 2).

Lymphoscintigraphic results	Lymphoscintigraphy 2 lower limbs study sample
N	18 (100%)
Normal lymphoscintigraphy	5 (27.8%)
Abnormal lymphoscintigraphy	13 (72.2%)
Visualization of pelvic lymph nodes after 30 min (<60 min)	13 (72.2%)
Dermal reflux	1 (5.5%)
Deep lymph nodes	1 (5.5%)
Deep lymph nodes	1 (3.2%)

5. Study limitations

Although it is considered the gold standard, lymphoscintigraphy lacks a single protocol and all the technical aspects of the exam are variable.^[27–30] For this study, we adopted the protocol developed by our institution, which has already been used in the elaboration of other studies.^[31] The lack of current knowledge on the incidence of lymphoscintigraphic abnormalities in asymptomatic individuals and the absence of a control group of patients with CHIKF and no LL edema (denied for ethical reasons) also

limits our findings. However, all patients had a clinical diagnosis of lymphedema and a second lymphoscintigraphy was performed after 90 days, thus proving the persistence or progression of lymphoscintigraphic changes in more than half of them, and serving as a control for the first examination.

6. Conclusion

This study shows the lymphoscintigraphic abnormalities in patients with CHIKF are recurrent. CHIKF can lead to lymphedema, and lymphedema may persist or progress after 3 months of the acute or subacute phases of the disease.

Author contributions

Conceptualization: Esdras Marques Lins.

Formal analysis: Flavia Cristina Morone Pinto.

Investigation: Catarina Coelho Almeida, Simone Cristina Soares Brandão.

Methodology: Catarina Coelho Almeida, Simone Cristina Soares Brandão, Flavia Cristina Morone Pinto.

Project administration: José Lamartine de Andrade Aguiar, José Luiz de Lima Filho.

Resources: José Lamartine de Andrade Aguiar.

Supervision: Esdras Marques Lins.

Validation: Flavia Cristina Morone Pinto, Fernanda Appolonio Rocha.

Visualization: José Luiz de Lima Filho.

Writing – original draft: Catarina Coelho Almeida.

Writing – review & editing: Esdras Marques Lins, Simone

Cristina Soares Brandão, Fernanda Appolonio Rocha.

Esdras Marques Lins orcid: 0000-0001-6603-6944.

References

- [1] Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Secretaria de Atenção Básica Chikungunya: Manejo Clínico /Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Secretaria de Atenção Básica. – Brasília: Ministério da Saúde, 2017.
- [2] Mohan A, Kiran DH, Manohar IC, et al. Epidemiology, clinical manifestations, and diagnosis of chikungunya fever: lessons learned from the re-emerging epidemic. *Indian J Dermatol* 2010;55: 54–63.
- [3] Borgherini G, Poubeau P, Staikowsky F, et al. Outbreak of chikungunya on reunion island: early clinical and laboratory features in 157 adult patients. *Clin Infect Dis* 2007;44:1401–7.
- [4] Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. Plano de Contingência Nacional para a Febre Chikungunya /Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. – Brasília: Ministério da Saúde, 2014.
- [5] Taubitz W, Cramer JP, Kapaun A, et al. Chikungunya fever in travelers: clinical presentation and course. *Clin Infect Dis* 2007;45:e1–4.
- [6] Furuya-Kanamori L, Liang S, Milinovich G, et al. Co-distribution and co-infection of chikungunya and Dengue viruses. *BMC Infect Dis* 2016;16:84.
- [7] Rosso F, Pacheco R, Rodríguez S, et al. Co-infection by Chikungunya virus (CHIKV) and dengue virus (DENV) during a recent outbreak in Cali, Colombia: Report of a fatal case. *Rev Chilena Infectol* 2016;33:464–7. doi: 10.4067/S0716-10182016000400013.
- [8] Secretaria de Saúde do Estado de Pernambuco. Secretaria Executiva de Vigilância em Saúde. Diretoria Geral de Controle de Doenças e Agravos. Gerência de Vigilância às arboviroses. Informe Epidemiológico No 47/SE 49. 2016.
- [9] Weaver SC, Lecuit M. Chikungunya virus and the global spread of a mosquito – borne disease. *N Eng J Med* 2015;372:1231–9.
- [10] Staples JE, Breiman RF, Powers AM. Chikungunya fever: an epidemiological review of a re – emerging infectious disease. *Clin Infect Dis* 2009;49:942–8.
- [11] Torres JR, Leopoldo Códova G, Castro JS, et al. Chikungunya fever: atypical and lethal cases in the western hemisphere a Venezuelan experience. *IDCases* 2014;2:6–10.
- [12] Inamadar AC, Palit A, Sampagavi VV, et al. Cutaneous manifestations of chikungunya fever: observations made during a recent outbreak in South India. *Int J Dermatol* 2008;47:154–9.
- [13] Simon F, Parola P, Grandadam M, et al. Chikungunya infection an emerging rheumatism among travelers returned from Indian Ocean island. Report of 47 cases. *Medicine (Baltimore)* 2007;86:123–37.
- [14] Dabrowski J, Merkert R, Kusmirek J. Optimized lymphoscintigraphy and diagnostics of lymphatic o edema of the lower extremities. *Nucl Med Rev* 2008;11:26–9.
- [15] Dixon B, Weiler M. Bridging the divide between pathogenesis and detection in lymphedema. *Semin Cell Dev Biol* 2015;38:75–82.
- [16] Oliver M, Grandadam M, Marimoutou C, et al. Persisting mixed cryoglobulinemia in chikungunya infection. *PLoS Negl Trop Dis* 2009;3: e374.
- [17] Godoy JRP, Silva VZM, Souza HA. Lymphedema: A Literature Review. *Univ Ciênc Saúde* 2004;2:267–80.
- [18] Moshiri M, Katz D, Marvin B, et al. Using lymphoscintigraphy to evaluate suspected lymphedema of the extremities. *Am J Roentgenol* 2002;178:405–12.
- [19] Lam MC, Luk WH, Tse KH. Lymphoscintigraphy in the evaluation of lower extremity lymphedema: local experience. *Hong Kong Med J* 2014;20:121–5.
- [20] Gloviczki P, Calcagno D, Schi . Noninvasive evaluation of the swollen extremity: experiences with 190 lymphoscintigraphic examinations. *J Vasc Surg* 1989;9:683–90.
- [21] Dalia RM, Martins GRP, Barbosa R, et al. Qualitative and quantitative lymphoscintigraphy in the evaluation of lower limbs lymphedema. *Braz Arch Biol Tech* 2005;48:159–62.
- [22] Soo JK, Bicanic TA, Heenan S, et al. Lymphatic abnormalities demonstrated by lymphoscintigraphy after lower limb cellulitis. *Br J Dermatol* 2008;158:1350–3.
- [23] Barral CM, Stehling AP, Silva ACM, et al. Lymphoscintigraphy of the lower limbs: a retrospective study of 154 cases from March 2009 to June 2010. *Rev Med Minas Gerais* 2013;23:185–95.
- [24] Pecking P, Alberini JL, Wartski M, et al. Relationship between lymphoscintigraphy and clinical findings in lower limb lymphedema (LO): toward a comprehensive staging. *Lymphology* 2008;41:1–0.
- [25] Collins PS, Villavicencio JL, Abreu SH, et al. Abnormalities of lymphatic drainage in lower extremities: a lymphoscintigraphic study. *J Vasc Surg* 1989;9:145–52.
- [26] Adamczyk LA, Gordon K, Kholová I, et al. Lymph vessels: the forgotten second circulation in health disease. *Virchows Arch* 2016;469:3–17.
- [27] Varrichi G, Granata F, Loffredo S, et al. Angiogenesis and lymphangiogenesis in inflammatory skin disorders. *J Am Acad Dermatol* 2015;73: 144–53.
- [28] Yuan Z, Chen L, Luo Q, et al. The role of radionuclide lymphoscintigraphy in extremity lymphedema. *Ann Nucl Med* 2006;20:341–4.
- [29] Cambria RA, Gloviczki P, Naessens JM, et al. Noninvasive evaluation of the lymphatic system with lymphoscintigraphy: a prospective, semi-quantitative analysis in 386 extremities. *J Vasc Surg* 1993;18:733–82.
- [30] Sadeghi R, Kazemzadeh G, Keshtgar M. Diagnostic application of lymphoscintigraphy in the management of lymphedema. *Hell J Nucl Med* 2010;13:6–10.
- [31] Marques SRB, Lins EM, Marchetti F, et al. Lymphoscintigraphic visualization of the thoracic duct confluence. *J Vasc Bras* 2005;4:349–52.

ANEXO A – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO

HOSPITAL DAS CLÍNICAS

SERVIÇO DE CIRURGIA VASCULAR

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

(PARA MAIORES DE 18 ANOS OU EMANCIPADOS - Resolução 466/12)

Convidamos o (a) Sr. (a) para participar como voluntário (a) da pesquisa **LINFEDEMA E TROMBOSE VENOSA PROFUNDA DOS MEMBROS INFERIORES EM PACIENTES PORTADORES DA FEBRE DA CHIKUNGUNYA**, que está sob a responsabilidade dos pesquisadores: **Catarina Coelho Almeida** (e-mail: catarinaalmeida@hotmail.com, fone: (81) 994216790), **Esdras Marques Lins** (e-mail: esdraslins@uol.com.br, fone: (81) 9996154155) e **Simone Cristina Soares Brandão** (e-mail: sbrandaonuclearufpe@gmail.com, fone: (81) 988762314).

Caso este Termo de Consentimento contenha informações que não lhe sejam compreensíveis, as dúvidas podem ser tiradas com a pessoa que está lhe entrevistando e apenas ao final, quando todos os esclarecimentos forem dados, caso concorde com a realização do estudo pedimos que rubrique as folhas e assine ao final deste documento, que está em duas vias, uma via lhe será entregue e a outra ficará com o pesquisador responsável.

Caso não concorde, não haverá penalização, bem como será possível retirar o consentimento a qualquer momento, também sem nenhuma penalidade.

INFORMAÇÕES SOBRE A PESQUISA:

O Sr. (a) será submetido á uma avaliação clínica no ambulatório de cirurgia vascular do Hospital das Clínicas - UFPE. Na ocasião será examinado por um médico angiologista participante da pesquisa e responderá a um questionário. A seguir será

encaminhado para realização de hemograma e dosagem de ureia e creatinina, uma ultrassonografia Doppler dos membros inferiores no Serviço de Radiologia do Hospital das Clínicas - UFPE e duas linfocintigrafias dos membros inferiores com intervalo de 90 dias no Serviço de Medicina Nuclear do Hospital das Clínicas - UFPE. O Sr. (a) não será submetido ao uso de contrastes a base de iodo e não será necessário jejum para a realização destes exames. Quatro visitas serão necessárias ao ambulatório de cirurgia vascular do Hospital das Clínicas-UFPE, a primeira para a avaliação clínica e solicitação dos exames , segunda para conhecimento dos resultados dos exames, a terceira para nova avaliação clínica e solicitação da segunda linfocintigrafia e a quarta para conhecimento dos resultados dos exames.

RISCOS: □ A ultrassonografia Doppler e a linfocintigrafia são exames não invasivos. Não precisam de jejum para a realização e não utilizam contrastes. Devido a coleta de exames de sangue, há riscos de flebite ou tromboflebite no local de coleta.

BENEFÍCIOS: Os resultados obtidos serão importantes para definir o melhor tipo de tratamento para a sua doença. Este tratamento se iniciado precocemente pode provocar a cura ou impedir o surgimento das formas mais graves da sua enfermidade.

Todas as informações desta pesquisa serão confidenciais e serão divulgadas apenas em eventos ou publicações científicas, não havendo identificação dos voluntários, a não ser entre os responsáveis pelo estudo, sendo assegurado o sigilo sobre a sua participação. Os dados clínicos e de imagem coletados nesta pesquisa, ficarão armazenados no seu prontuário médico , sob a responsabilidade do Hospital das Clínicas - UFPE .

Nada lhe será pago e nem será cobrado para participar desta pesquisa, pois a aceitação é voluntária, mas fica também garantida a indenização em casos de danos, comprovadamente decorrentes da participação na pesquisa, conforme decisão judicial ou extra-judicial. Se houver necessidade, as despesas para a sua participação serão assumidas pelos pesquisadores (ressarcimento de transporte e alimentação).

Em caso de dúvidas relacionadas aos aspectos éticos deste estudo, você poderá consultar o Comitê de Ética em Pesquisa Envolvendo Seres Humanos da

UFPE no endereço: **(Avenida da Engenharia s/n – 1º Andar, sala 4 - Cidade Universitária, Recife-PE, CEP: 50740-600, Tel.: (81) 2126.8588 – e-mail: cepccs@ufpe.br).**

(assinatura do pesquisador)

CONSENTIMENTO DA PARTICIPAÇÃO DA PESSOA COMO VOLUNTÁRIO (A)

Eu, _____, CPF _____, abaixo assinado, após a leitura (ou a escuta da leitura) deste documento e de ter tido a oportunidade de conversar e ter esclarecido as minhas dúvidas com o pesquisador responsável, concordo em participar do estudo **LINFEDMA E TROMBOSE VENOSA PROFUNDA DOS MEMBROS INFERIORES EM PACIENTES PORTADORES DA FEBRE DA CHIKUNGUNYA**, como voluntário (a). Fui devidamente informado (a) e esclarecido (a) pelo(a) pesquisador (a) sobre a pesquisa, os procedimentos nela envolvidos, assim como os possíveis riscos e benefícios decorrentes de minha participação. Foi-me garantido que posso retirar o meu consentimento a qualquer momento, sem que isto leve a qualquer penalidade (ou interrupção de meu acompanhamento/ assistência/tratamento).

Local e data _____

Assinatura do participante: _____

Presenciamos a solicitação de consentimento, esclarecimentos sobre a pesquisa e o aceite do voluntário em participar. (02 testemunhas não ligadas à equipe de pesquisadores):

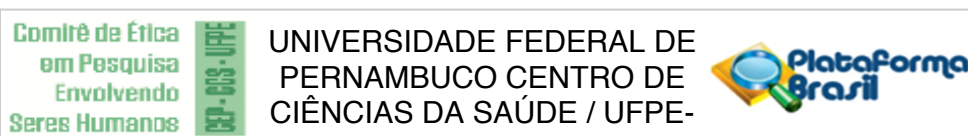
NOME:

ASSINATURA:

NOME:

ASSINATURA:

**ANEXO B – APROVAÇÃO DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA EM
SERES HUMANOS DO CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE DA UFPE**



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: LINFEDEMA E TROMBOSE VENOSA PROFUNDA DOS MEMBROS INFERIORES EM PACIENTES PORTADORES DA FEBRE DA CHIKUNGUNYA

Pesquisador: catarina coelho de almeida

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 54221416.1.0000.5208

Instituição Proponente: CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 1.710.092

Apresentação do Projeto:

Trata-se de pesquisa científica a ser realizada no ambulatório de Cirurgia Vascular do Hospital das Clínicas da UFPE. A febre chikungunya é uma arbovirose causada pelo vírus da chikungunya (CHIKV). Segundo dados do Ministério da Saúde do Brasil, até dezembro de 2015, foram notificados 20.661 casos suspeitos da febre chikungunya. Entre as manifestações clínicas encontradas decorrentes dessa infecção, tem sido observados casos de linfedema agudo e trombose venosa profunda (TVP) dos membros inferiores (MMII). Não existem dados da literatura que comprovem a relação entre a febre chikungunya e doenças das veias ou vasos linfáticos dos MMII.

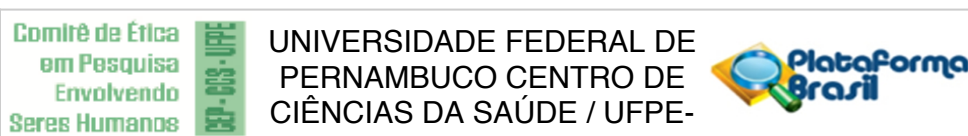
Objetivo da Pesquisa:

O objetivo deste trabalho é avaliar a presença de anormalidades dos vasos linfáticos e/ou trombose venosa profunda nos pacientes portadores da febre chikungunya e edema dos MMII.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Os riscos estão adequados e em conformidade à metodologia proposta. Vale salientar que serão excluídos da pesquisa crianças, adolescentes, gestantes, uma vez que será realizada

Endereço: Av. da Engenharia s/nº - 1º andar, sala 4, Prédio do CCS
Bairro: Cidade Universitária **CEP:** 50.740-600
UF: PE **Município:** RECIFE
Telefone: (81)2126-8588 **E-mail:** cepccs@ufpe.br



Continuação do Parecer: 1.710.092

linfocintigrafia na avaliação.

Quanto aos benefícios, o diagnóstico das alterações linfáticas poderá orientar o tratamento específico para o linfedema dos MMII e assim, evitar a progressão da doença e suas complicações. O estabelecimento da relação entre TVP e a Febre Chikungunya poderá orientar o estabelecimento precoce de medidas para a profilaxia do tromboembolismo venoso.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Trata-se de uma pesquisa que diante da atual epidemia de Febre Chikungunya no estado de Pernambuco, visa esclarecer a relação entre o crescente número de pacientes nas fases aguda e/ou subaguda dessa enfermidade apresentando manifestações atípicas como linfedema agudo e trombose venosa profunda (TVP) dos membros inferiores (MMII). Os exames utilizados na pesquisa, ultrassonografia Doppler e linfocintigrafia dos membros inferiores, fazem parte do protocolo do diagnóstico diferencial de edema dos

MMII no serviço de Cirurgia Vascular do Hospital das Clínicas de Pernambuco. O tema é relevante uma vez que é uma patologia de comportamento epidêmico com importantes repercussões para saúde pública e potencial de cronicidade.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Todos estão adequados.

Recomendações:

Correção ortográfica do projeto.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

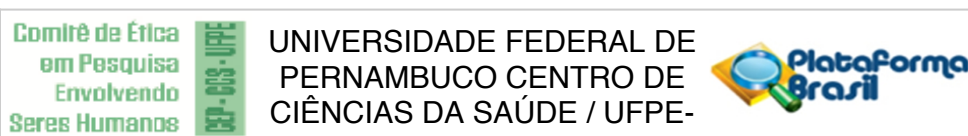
Nenhuma.

Considerações Finais a critério do CEP:

As exigências foram atendidas e o protocolo está APROVADO, sendo liberado para o início da coleta de dados. Informamos que a APROVAÇÃO DEFINITIVA do projeto só será dada após o envio do Relatório Final da pesquisa. O pesquisador deverá fazer o download do modelo de Relatório Final para enviá-lo via "Notificação", pela Plataforma Brasil. Siga as instruções do link "Para enviar Relatório Final", disponível no site do CEP/CCS/UFPE. Após apreciação desse relatório, o CEP emitirá novo Parecer Consubstanciado definitivo pelo sistema Plataforma Brasil.

Informamos, ainda, que o (a) pesquisador (a) deve desenvolver a pesquisa conforme delineada

Endereço: Av. da Engenharia s/nº - 1º andar, sala 4, Prédio do CCS	
Bairro: Cidade Universitária	CEP: 50.740-600
UF: PE	Município: RECIFE
Telefone: (81)2126-8588	E-mail: cepccs@ufpe.br



Continuação do Parecer: 1.710.092

neste protocolo aprovado, exceto quando perceber risco ou dano não previsto ao voluntário participante (item V.3., da Resolução CNS/MS Nº 466/12).

Eventuais modificações nesta pesquisa devem ser solicitadas através de EMENDA ao projeto, identificando a parte do protocolo a ser modificada e suas justificativas.

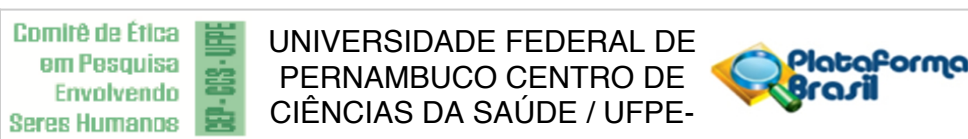
Para projetos com mais de um ano de execução, é obrigatório que o pesquisador responsável pelo Protocolo de Pesquisa apresente a este Comitê de Ética relatórios parciais das atividades desenvolvidas no período de 12 meses a contar da data de sua aprovação (item X.1.3.b., da Resolução CNS/MS Nº 466/12). O CEP/CCS/UFPE deve ser informado de todos os efeitos adversos ou fatos relevantes que alterem o curso normal do estudo (item V.5., da Resolução CNS/MS Nº 466/12). É papel do/a pesquisador/a assegurar todas as medidas imediatas e adequadas frente a evento adverso grave ocorrido (mesmo que tenha sido em outro centro) e ainda, enviar notificação à ANVISA – Agência Nacional de Vigilância Sanitária, junto com seu posicionamento.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_665339.pdf	29/08/2016 11:37:18		Aceito
Outros	CARTARESPOSTA.docx	29/08/2016 11:37:04	ESDRAS MARQUES LINS	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_CATARINA_CORRIGIDO.docx	29/08/2016 11:36:49	ESDRAS MARQUES LINS	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	PROJETOFINAL.docx	29/08/2016 11:36:40	ESDRAS MARQUES LINS	Aceito
Declaração de Pesquisadores	curriculogabriela.pdf	25/02/2016 21:37:53	catarina coelho de almeida	Aceito
Declaração de Pesquisadores	curriculoandre.pdf	25/02/2016 21:36:37	catarina coelho de almeida	Aceito
Declaração de Pesquisadores	curriculosimone2.pdf	25/02/2016 21:35:35	catarina coelho de almeida	Aceito
Declaração de Pesquisadores	curriculosimone.pdf	25/02/2016 21:23:48	catarina coelho de almeida	Aceito
Declaração de Pesquisadores	curriculocatarina.pdf	25/02/2016 21:23:10	catarina coelho de almeida	Aceito

Endereço: Av. da Engenharia s/nº - 1º andar, sala 4, Prédio do CCS
Bairro: Cidade Universitária **CEP:** 50.740-600
UF: PE **Município:** RECIFE
Telefone: (81)2126-8588

E-mail: cepccs@ufpe.br



Continuação do Parecer: 1.710.092

Declaração de Pesquisadores	curriculoorientador.pdf	25/02/2016 21:22:13	catarina coelho de almeida	Aceito
Outros	coletadedados.docx	25/02/2016 21:15:44	catarina coelho de almeida	Aceito
Outros	apresentacao2.pdf	25/02/2016 21:14:57	catarina coelho de almeida	Aceito
Outros	apresentacao.pdf	25/02/2016 21:12:30	catarina coelho de almeida	Aceito
Outros	cartadeanuencia.pdf	25/02/2016 21:09:17	catarina coelho de almeida	Aceito
Folha de Rosto	Folhaderosto.pdf	25/02/2016 21:03:07	catarina coelho de almeida	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

RECIFE, 02 de Setembro de 2016

Assinado por:

Gisele Cristina Sena da Silva Pinho
(Coordenador)

Endereço: Av. da Engenharia s/nº - 1º andar, sala 4, Prédio do CCS

Bairro: Cidade Universitária

CEP: 50.740-600

UF: PE

Município: RECIFE

Telefone: (81)2126-8588

E-mail: cepccs@ufpe.br

ANEXO C – DADOS COLETADOS DOS PACIENTES INCLUÍDOS NO ESTUDO.

Pac ient e	Id a d e	S e x o	Prese nça de Como rbidad es	Data início Febre Chiku ngun ya	Dat a iníc io Ed em a	Dat a Incl usã o Est ud o	Interv alo entre início do edem a dos MMII e Febre Chiku ngun ya (dias)	Class ificaç ão do linfed ema	Soro logia Den gue IgM	Soro logia Chik ung IgM	Acom etime nto Bilate ral
1	74	F	HAS	01/05/ 16	01/ 05/ 16	30/ 06/ 16	0	1	Rea gent e	Rea gent e	Bilater al
2	40	F	-	19/02/ 16	19/ 02/ 16	29/ 02/ 16	0	1	Indis poní vel	Indis poní vel	Bilater al
3	68	F	HAS	06/02/ 16	06/ 02/ 16	03/ 03/ 16	0	2	Indis poní vel	Indis poní vel	Bilater al
4	52	F	HAS	01/02/ 16	12/ 02/ 16	22/ 02/ 16	11	2	Rea gent e	Rea gent e	Bilater al
5	60	F	HAS	15/12/ 15	15/ 12/ 15	11/ 04/ 16	0	2	Indis poní vel	Indis poní vel	Bilater al
6	38	F	Passa do de tuberc ulose pulmo nar	06/04/ 16	06/ 04/ 16	06/ 06/ 16	0	1	Rea gent e	Não reag ente	Unilat eral
7	88	M	HAS	13/04/ 16	13/ 04/ 16	07/ 07/ 16	0	2	Indis poní vel	Indis poní vel	Bilater al
8	68	F	-	21/12/ 15	24/ 12/ 15	04/ 04/ 16	3	2	Indis poní vel	Não reag ente	Bilater al

9	65	F	-	23/03/16	23/03/16	18/04/16	0	2	Indisponível	Indisponível	Unilateral
10	37	F	HAS	30/01/16	05/02/16	29/02/16	6	2	Indisponível	Indisponível	Bilateral
11	62	M	HAS	17/02/16	20/02/16	22/02/16	3	1	Indisponível	Reagente	Bilateral
12	59	F	HAS	11/03/16	01/05/16	12/05/16	30	1	Indisponível	Não reagente	Unilateral
13	79	F	DM, HAS	02/03/16	02/03/16	14/03/16	0	1	Não reagente	Reagente	Bilateral
14	55	F	HAS	01/09/15	01/10/15	02/02/16	30	1	Reagente	Não reagente	Bilateral
15	75	M	HAS	21/04/16	06/05/16	06/06/16	15	1	Não reagente	Reagente	Bilateral
16	61	F	DM, HAS	01/03/16	01/03/16	28/07/16	0	1	Não reagente	Não reagente	Bilateral
17	68	F	DM, HAS e passado de tuberculose pulmonar	25/02/16	25/02/16	10/03/16	0	1	Não reagente	Não reagente	Bilateral
18	80	F	HAS	01/02/16	01/02/16	09/06/16	0	1	Não reagente	Não reagente	Unilateral
19	52	M	HAS	15/02/16	22/02/16	29/02/16	7	1	Não reagente	Reagente	Unilateral
20	60	F	DM, HAS	07/02/16	08/02/16	31/03/16	1	2	Não reagente	Reagente	Bilateral
21	46	F	-	02/02/16	12/02/16	11/04/16	10	2	Indisponível	Indisponível	Bilateral

22	70	F	HAS	30/11/15	01/04/16	25/04/16	38	1	Indisponível	Indisponível	Bilateral
23	51	F	-	10/03/16	12/03/16	28/03/16	2	2	Não reagente	Reagente	Bilateral
24	82	F	DM, HAS	01/03/16	01/03/16	04/06/16	0	2	Reagente	Reagente	Bilateral
25	71	F	HAS	28/01/16	28/01/16	28/03/16	0	2	Indisponível	Reagente	Bilateral
26	53	F	-	27/02/16	27/02/16	14/03/16	0	2	Reagente	Reagente	Bilateral
27	52	F	-	15/02/16	18/02/16	22/02/16	3	1	Não reagente	Reagente	Bilateral
28	60	F	-	07/03/16	17/03/16	11/04/16	10	1	Indisponível	Reagente	Bilateral
29	31	F	-	01/03/16	02/03/16	03/03/16	1	1	Não reagente	Reagente	Bilateral
30	45	F	-	01/01/16	01/01/16	10/03/16	0	1	Não reagente	Reagente	Bilateral
31	44	F	Hipotiróidismo	31/12/15	31/12/15	15/03/16	0	1	Não reagente	Reagente	Bilateral
32	58	M	DM, HAS	09/02/16	09/02/16	16/05/16	0	1	Indisponível	Indisponível	Unilateral

Legenda: HAS – hipertensão arterial sistêmica; DM – Diabetes Mellitus; IgM – imunoglobulina M.

Paciente	Linfo 1 Temp o de visuali zação linfon odos inguin ais MID (minut os)	Linfo 1 Temp o de visuali zação linfon odos inguin ais MIE (minut os)	Linfo 1 Refluxo dérmico MID	Linfo 1 Refluxo dérmico MIE	Linfo 1 Linfo nodo Profu ndo MID	Linfo 1 Linfo nodo Profu ndo MIE	Linfo 1 Defini ção de Visuali zação de Vasos Linfáti cos MID	Linfo 1 Defini ção de Visuali zação de Vasos Linfáti cos MIE	Linfo 1 Defini ção de Visuali zação de Linfon odos Pélvic os MID	Linfo 1 Defini ção de Visuali zação de Linfon odos Pélvic os MIE
1	30,00	30,00	2,00	2,00	1,00	1,00	1,00	3,00	1,00	1,00
2	240,00	240,00	2,00	2,00	2,00	2,00	3,00	3,00	2,00	2,00
3	30,00	240,00	1,00	2,00	2,00	2,00	1,00	2,00	1,00	2,00
4	30,00	30,00	2,00	2,00	2,00	2,00	2,00	1,00	1,00	1,00
5	30,00	30,00	2,00	2,00	2,00	2,00	2,00	2,00	1,00	1,00
6	30,00	30,00	2,00	2,00	2,00	2,00	2,00	2,00	1,00	1,00
7	30,00	30,00	2,00	2,00	2,00	2,00	1,00	1,00	2,00	2,00
8	30,00	60,00	2,00	2,00	2,00	1,00	1,00	2,00	2,00	2,00
9	15,00	60,00	2,00	2,00	2,00	2,00	1,00	2,00	1,00	2,00
10	15,00	15,00	2,00	2,00	2,00	2,00	2,00	2,00	1,00	1,00
11	1,00	1,00	2,00	2,00	2,00	2,00	1,00	1,00	1,00	1,00
12	15,00	30,00	2,00	2,00	2,00	2,00	1,00	1,00	1,00	1,00
13	60,00	60,00	2,00	2,00	2,00	2,00	2,00	2,00	2,00	2,00
14	30,00	15,00	2,00	2,00	2,00	2,00	3,00	1,00	2,00	1,00
15	30,00	30,00	1,00	1,00	2,00	2,00	1,00	1,00	1,00	1,00
16	30,00	30,00	2,00	2,00	2,00	2,00	2,00	2,00	2,00	2,00
17	15,00	60,00	2,00	2,00	2,00	2,00	1,00	2,00	1,00	2,00
18	30,00	60,00	2,00	2,00	2,00	2,00	1,00	2,00	1,00	1,00
19	15,00	15,00	2,00	2,00	2,00	2,00	1,00	1,00	1,00	1,00
20	1,00	1,00	2,00	2,00	2,00	2,00	1,00	1,00	1,00	1,00
21	30,00	30,00	2,00	2,00	2,00	2,00	2,00	1,00	1,00	1,00
22	30,00	30,00	2,00	2,00	2,00	2,00	2,00	2,00	1,00	1,00
23	6,00	1,00	2,00	2,00	2,00	2,00	1,00	1,00	1,00	1,00
24	60,00	15,00	2,00	2,00	2,00	2,00	2,00	2,00	1,00	1,00
25	15,00	15,00	1,00	2,00	2,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00
26	15,00	15,00	1,00	2,00	2,00	1,00	2,00	1,00	1,00	1,00
27	30,00	30,00	2,00	2,00	2,00	2,00	2,00	1,00	2,00	1,00
28	60,00	30,00	2,00	2,00	1,00	2,00	2,00	1,00	1,00	1,00
29	6,00	9,00	2,00	2,00	2,00	2,00	1,00	1,00	1,00	1,00

30	30,00	30,00	2,00	2,00	2,00	2,00	1,00	1,00	1,00	1,00
31	30,00	15,00	2,00	2,00	2,00	2,00	1,00	1,00	2,00	1,00
32	15,00	15,00	2,00	2,00	2,00	2,00	1,00	1,00	1,00	1,00
			1 – Sim	2 – Não	1 – Sim	2 – Não	1 – Bem definid o 2 – Mal definid o 3 – Ausent e	1 – Bem definid o 2 – Mal definid o 3 – Ausent e	1 – Bem definid os 2 – Mal definid os	1 – Bem definid os 2 – Mal definid os

Legenda: MID – membro inferior direito; MIE – membro inferior esquerdo; Linfo 1 – linfocintigrafia 1.

Linfo 2 Tempo visualização linfonodos inguinais MID (minutos) se feita	Linfo 2 Tempo visualização linfonodos inguinais MIE (minutos) se feita	Linfo 2 Refluxo dérmico MID se feita	Linfo 2 Refluxo dérmico MIE se feita	Linfo 2 Linfonodo profundo MID se feita	Linfo 2 Linfonodo profundo MIE se feita	Linfo 2 Definição de Visualização de Vasos Linfócitos MID se feita	Linfo 2 Definição de Visualização de Vasos Linfócitos MIE se feita	De Vi L M
30,00	30,00	2	2	2	2	1	1	
60,00	15,00	2	2	2	2	2	1	
30,00	30,00	2	2	2	2	1	1	
30,00	30,00	2	2	2	2	2	2	
30,00	60,00	2	2	2	2	1	3	
30,00	15,00	2	2	2	2	3	1	
15,00	30,00	2	2	2	1	2	2	
15,00	30,00	2	2	2	2	1	1	
15,00	15,00	2	2	2	2	1	1	
15,00	15,00	1	2	2	2	1	1	
15,00	30,00	2	1	2	2	1	1	
15,00	15,00	2	2	2	2	2	2	
30,00	30,00	1	1	2	2	1	2	
30,00	30,00	2	2	2	2	1	1	
15,00	15,00	1	1	2	2	1	1	
15,00	15,00	2	2	2	2	1	1	
30,00	30,00	2	2	2	2	3	3	
30,00	30,00	2	2	2	2	1	1	
30,00	15,00	2	2	1	2	2	2	
30,00	15,00	2	2	2	2	1	1	
		1 - Sim	2 - Não	1 – Sim	2 - Não	1 – Bem definido	1 – Bem definido	

				2 – Mal definido 3 - Ausente	2 – Mal definido 3 - Ausente	
--	--	--	--	------------------------------------	------------------------------------	--

Legenda: MID – membro inferior direito; MIE – membro inferior esquerdo; MMII – membros inferiores; Linfo 2 – linfocintigrafia 2.