

Caracterização das lesões orais e da resposta imunológica local durante infecção aguda por Chikungunya Vírus

RESUMO

Introdução: A Chikungunya é uma doença causada pelo alphavírus Chikungunya (CHIKV), transmitido por *Aedes aegypti* e *Aedes albopictus*. Além de febre e artrite, a doença Chikungunya (CHIKD) pode levar ao aparecimento de lesões orais. **Objetivo:** Caracterizar a lesão oral na infecção aguda por CHIKV, relacionando com a presença de vírus e resposta imune na saliva. **Metodologia:** Estudo de corte transversal com 228 pacientes recrutados nos municípios de Campo Formoso, Itabuna, Senhor do Bonfim e Maranguape (Ceará) entre março de 2016 a junho de 2017. Pacientes com suspeita de infecção aguda por arbovírus foram submetidos a avaliação clínica por médico otorrinolaringologista e odontólogo, com preenchimento de um questionário contendo sinais e sintomas da doença, incluindo dados sobre as lesões orais. O diagnóstico da infecção pelo CHIKV foi confirmado por PCR positivo em amostra de urina, sangue e/ou saliva ou a presença de IgM sérica específica. Adicionalmente, a expressão de quimiocinas e citocinas IL-1 β IL-6, TNF α , CCL2 e CXCL10 em amostras de saliva foi determinada por RT-qPCR. A distribuição das variáveis foi testada a partir do teste de Kolmogorov Smirnov e os testes não paramétricos, em relação ao desfecho, foram os de qui quadrado, teste exato de Fisher e Mann Whitney. **Resultados:** Dos 204 pacientes avaliados, 105 foram diagnosticados exclusivamente como CHIKD e tinham tempo de doença menor que 10 dias no momento da avaliação. Lesões orais foram detectadas em 36 (34%) casos, sendo mais frequentes em mulheres (OR = 3,2). Na maioria dos pacientes as lesões eram dolorosas (72%) causando dificuldade de alimentação (59%). Os principais sítios acometidos foram a língua (44%), gengivas (44%) e lábios (37,5%) mas também foram encontradas na mucosa jugal (22%). As lesões da mucosa apresentaram-se como úlceras arredondadas com margens circunscritas e halo-eritematoso (37,5%) ou regiões edemato-eritematosas na gengiva marginal (3%). Os pacientes com CHIKD que apresentavam lesão bucal exibiram mais frequentemente sintomas sistêmicos de rash, prurido, mialgia, edema e dor retroocular ($p < 0,05$). Em uma análise de regressão logística ordinal, houve associação entre a presença da lesão oral e rash cutâneo (OR = 7,817 $p < 0,05$). CHIKV foi detectado na saliva de 13% dos indivíduos avaliados. Houve uma correlação positiva entre a presença do RNA viral e a expressão de IL-1beta na saliva ($p=0,01$), mas não houve associação entre presença de lesão oral e vírus detectável na saliva. **Conclusões:** As lesões orais são frequentes na fase aguda da CHIKD, especialmente em pacientes com quadro clínico mais exuberante e contribuem para a morbidade da doença. O aparecimento da lesão não está relacionado a presença do vírus ou a secreção de mediadores inflamatórios na saliva, mas o vírus na saliva parece induzir resposta pró-inflamatória na cavidade oral.

Palavras-chave: 1. Chikungunya; 2. Manifestações orais; 3. Saliva.

Characterization of oral lesions and local immune response during acute infection by Chikungunya Virus

SUMMARY

Background: Chikungunya is a disease caused by the alphavirus Chikungunya (CHIKV), transmitted by *Aedes aegypti* and *Aedes albopictus*. In addition to fever and arthritis, Chikungunya disease (CHIKD) can lead to the appearance of oral lesions. **Objective:** To characterize the oral lesion in acute CHIKV infection, related to the presence of virus and immune response in saliva. **Methods:** Cross-sectional study with 204 patients enrolled in the municipalities of Campo Formoso, Itabuna, Senhor do Bonfim and Maranguape (Ceará) between March 2016 and June 2017. Patients suspected of acute arbovirus infection underwent clinical evaluation by physician otorhinolaryngologist and odontologist, with a questionnaire containing signs and symptoms of the disease, including data on oral lesions. The diagnosis of CHIKV infection was confirmed by positive PCR in urine, blood and / or saliva samples or the presence of specific serum IgM. In addition, the expression of chemokines and cytokines IL-1 β IL-6, TNFa, CCL2 e CXCL10 in saliva samples was determined by RT-qPCR. The distribution of the variables was tested using the Kolmogorov Smirnov test. The non-parametric tests, with respect to the outcome, were chi-square, Fisher's exact test and Mann Whitney's test **Results:** Of the 228 patients evaluated, 105 were diagnosed exclusively as CHIKD and had disease time of less than 10 days at the time of evaluation. Oral lesions were detected in 36 (34%) cases, being more frequent in women (OR = 3.2). In most patients the lesions were painful (72%) causing difficulty in feeding (59%). The main sites were tongue (44%), gums (44%) and lips (37.5%) but also found in the jugal mucosa (22%). Mucosal lesions presented as rounded ulcers with circumscribed margins and halo-erythematous (37.5%) or edematous-erythematous regions in the marginal gingiva (3%). Patients with CHIKD who presented with oral lesions showed more frequent systemic symptoms of rash, pruritus, myalgia, edema and retroocular pain ($p < 0.05$). In an analysis of ordinal logistic regression, there was an association between the presence of oral lesion and skin rash (OR = 7.817 $p < 0.05$). CHIKV was detected in the saliva of 13% of the evaluated individuals. There was a positive correlation between the presence of viral RNA and IL-1beta expression in saliva ($p = 0.01$), but there was no association between the presence of the oral lesion and detectable virus in the saliva. **Conclusions:** Oral lesions are frequent in the acute phase of CHIKD, especially in polysymptomatic patients and contribute to the morbidity of the disease. The appearance of the lesion is not related to the presence of the virus or the secretion of inflammatory mediators in the saliva, but the virus in the saliva seems to induce a pro-inflammatory response in the oral cavity.

Keywords: 1. Chikungunya fever; 2. Oral manifestations; 3. Saliva.

RESULTADOS

Tabela 1. Diagnóstico dos 105 casos de CHIKD, através das técnicas de ELISA e RT-qPCR.

Diagnósticos	N = 105
Sorologia	63
PCR	
Plasma	59
Urina	12
Saliva	14

Tabela 2. Características clínicas e epidemiológicas dos 105 pacientes com Chikungunya, de acordo com a presença da lesão oral

Lesão Oral			
	SIM n=36 (34%)	NÃO n= 69 (66%)	p*
	n ou % (IIQ)		
Gênero (Feminino/Masculino)	28/ 8	36 / 33	0,01
Idade (anos)	47 (28 - 57)	42	0,952
Duração da lesão oral (dias) †	3 (2 - 4,75)	NA	NA
Tempo de doença até desenvolvimento da lesão oral (dias)	5 (2 – 7)	NA	NA
Persistência de artralgia de 3 a 5 meses ‡	71%	65%	0,534

* Teste de U Mann-Whitney , † n = 13 , ‡ n = 93. (IIQ)= Intervalo interquartil

