



**FACULDADE DE CIÊNCIAS HUMANAS, EXATAS E DA SAÚDE DO PIAUÍ
INSTITUTO DE EDUCAÇÃO SUPERIOR DO VALE DO PARNAÍBA
COORDENAÇÃO DO CURSO DE MEDICINA**

**ANA CAROLINA AGUIAR CARDOSO
VITOR MONTE DE CASTRO ALENCAR**

**ASSOCIAÇÃO ENTRE A INFECÇÃO POR *Chikungunya virus* E O
DESENVOLVIMENTO DE FORMAS GRAVES: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA**

**PARNAÍBA-PI
2019**

**ANA CAROLINA AGUIAR CARDOSO
VITOR MONTE DE CASTRO ALENCAR**

**ASSOCIAÇÃO ENTRE A INFECÇÃO POR *Chikungunya virus* E O
DESENVOLVIMENTO DE FORMAS GRAVES: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA**

Trabalho de conclusão de Curso
apresentado a FAHESP/IESVAP, como
requisito para obtenção do Grau de
Bacharel em Medicina.

Orientadora: Professora Ma.Tereza
Cristina de Carvalho Souza Garcês

Ficha catalográfica elaborada pela Bibliotecária
Lygia Conceição Leitão Teixeira CRB-3/619

	Cardoso, Ana Carolina Aguiar; Alencar, Vitor Monte de Castro
C268a	Associação entre a infecção por Chikungunya vírus e o desenvolvimento de formas graves: uma revisão sistemática / Ana Carolina Aguiar Cardoso; Vitor Monte de Castro Alencar .- Parnaíba.- 2019. 37 f. : il. Monografia apresentada ao Instituto de Educação Superior do Vale do Parnaíba – IESVAP, Parnaíba-PI, para graduação em Medicina, 2019. Orientador: Prof. ^a Mestra Tereza Cristina de Carvalho Souza Garcês 1. Vírus Chikungunya. I. Título. CDU 616.9

**ANA CAROLINA AGUIAR CARDOSO
VITOR MONTE DE CASTRO ALENCAR**

**ASSOCIAÇÃO ENTRE A INFECÇÃO POR *Chikungunya virus* E O
DESENVOLVIMENTO DE FORMAS GRAVES: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Curso de Medicina do Instituto de Educação Superior do Vale do Parnaíba como requisito à obtenção do grau de Bacharel em Medicina, pela seguinte banca examinadora:

Profa. Ma. Tereza Cristina de Carvalho Souza Garcês
Orientadora

Profa. Dra. Ana Rachel Oliveira de Andrade

Profa. Esp. Vanessa Poleana Silva

AGRADECIMENTOS

À Deus em primeiro lugar, por tudo, por sempre nos dar oportunidades, força e coragem para superar todos os desafios.

À nossa orientadora, Profa. Tereza Cristina de Carvalho Souza Garcês, pelo acompanhamento, orientação e amizade.

Aos nosso pais, por todo o apoio, paciência, compreensão, e que sempre nos ajudaram na realização do nossos sonhos.

Aos nossos irmãos, por estarem sempre presentes nas nossas vidas, nos apoiando e nos incentivando nas nossas realizações acadêmicas.

Aos nossos amigos, por nos ajudarem e estarem sempre ao nosso lado em todos os momentos, seja de estudos, pesquisas ou lazer.

A todas as pessoas que direta ou indiretamente contribuíram para a realização do nosso trabalho.

RESUMO

O *Chikungunya virus* (CHIKV) é um arbovírus pertencente à família *Togaviridae* gênero *Alphavirus*. Foi isolado pela primeira vez em 1952 na região onde hoje se encontra a Tanzânia e a partir de então, foi disseminado para outras regiões como as ilhas do Oceano Índico, da Índia e Sudeste da Ásia. Depois de anos causando apenas pequenas epidemias, foi observada uma mudança e, recentemente foram registrados 38.499 casos prováveis em 2015, 277.882 casos prováveis em 2016, 184.694 casos prováveis em 2017, 85.221 casos prováveis em 2018 e 15.352 casos prováveis até a 12^a semana epidemiológica (SE) do ano de 2019. As principais manifestações clínicas associadas à infecção por CHIKV incluem: síndrome febril, artralgia de padrão simétrico, mialgia, cefaleia, exantema macular/maculopapular, dor retro orbital, vômito, edema de face e fotofobia. A infecção pode ser classificada de acordo com o Ministério da Saúde em sintomática e assintomática. Na forma sintomática pode ser dividida em formas típicas e atípicas. A forma típica, apresenta-se em três fases: aguda, subaguda e crônica. E na forma atípica tem-se o desenvolvimento formas graves, como problemas neurológicos, cardíacos, pulmonares, hematológicos entre outros, além de acarretar sequelas que podem demorar meses e até anos para desaparecerem. De acordo com os dados, percebe-se um exacerbado e preocupante número de casos prováveis da febre da chikungunya. Consequentemente, tornou-se um problema de grande preocupação e interesse em relação ao impacto do vírus na saúde pública global, principalmente pelo seu difícil diagnóstico e manejo clínico adequado. Este trabalho trata-se de uma revisão sistemática onde foi feito buscas de manuscritos nas bases científicas de dados Scielo e Pubmed, nos anos de 2014 a 2019, nas línguas portuguesa, inglesa e espanhola. Além disso, esse trabalho tem como objetivo apresentar a partir de uma revisão sistemática da literatura informações sobre o desenvolvimento das formas graves da infecção por chikungunya, que poderão servir de auxílio a comunidade científica, para os serviços de saúde e para a proposição de medidas de enfrentamento deste grande desafio emergente.

Palavras-chave: Aborviroses. Febre Chikungunya. Alphavirus. Formas graves.

ABSTRACT

The *Chikungunya virus* (CHIKV) is an arbovirus belonging to the family *Togaviridae* genus *Alphavirus*. It was first isolated in 1952 in the region where Tanzania is today and has since spread to other regions such as the islands of the Indian Ocean, India and Southeast Asia. After years of only small epidemics, a change has been observed and recently there were 38,499 probable cases in 2015, 277,882 probable cases in 2016, 184,694 probable cases in 2017, 85,221 probable cases in 2018 and 15,352 probable cases by the 12th epidemiological week (SE) of the year 2019. The main clinical manifestations associated with CHIKV infection include febrile syndrome, symmetrical pattern arthralgia, myalgia, headache, macular / maculopapular exanthema, retro orbital pain, vomiting, face edema and photophobia. The infection can be classified according to the Ministry of Health in symptomatic and asymptomatic. In the symptomatic form it can be divided into typical and atypical forms. The typical form is presented in three phases: acute, subacute and chronic. And in the atypical form one has the development of severe forms, such as neurological, cardiac, pulmonary, haematological problems among others, besides causing sequels that can take months or even years to disappear. According to the data, there is an exacerbated and worrying number of probable cases of chikungunya fever. Consequently, it has become a problem of great concern and interest in the impact of the virus on global public health, mainly due to its difficult diagnosis and adequate clinical management. This work is a systematic review where manuscripts were searched in the scientific databases Scielo and Pubmed, from 2014 to 2019, in the Portuguese, English and Spanish languages. In addition, this work aims to present a systematic review of the literature on the development of severe forms of chikungunya infection, which may serve as a support to the scientific community, health services and the proposal of measures of of this great emerging challenge..

Keywords:. Arboviruses. Chikungunya fever. Alphavirus. Severe forms.

LISTA DE ABREVIATURAS

CHIKV	– Chikungunya virus
DENV	– Dengue virus
ZIKV	– Zika virus
PCR	– Reação em cadeia da polimerase
IGM	– Imunoglobulina M
IGG	– Imunoglobulina G
YFV	– Febre amarela virus
MAYV	– Mayaro virus
WNV	– Virus do Nilo ocidental
ROCV	– Rocio virus
SLEV	– Orupouche virus encefalite de saint louis virus
VEEV	– Virus da encefalite equina venezuelana
RNA	– Ácido ribonucleico
ORFS	– Open reading frames
PRNT	– Poder relative de neutralização total
OROV	– Oropouche virus
SE	– Semana epidemiológica
KB	– Kilobyte

1 INTRODUÇÃO	8
2 JUSTIFICATIVA.....	11
3 REFERENCIAL TEÓRICO	13
3.1 ARBOVÍRUS	13
3.2 <i>Chikungunya virus</i>.....	14
3.3 IMUNOPATOGENESE	14
3.4 MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS	15
3.5 DIAGNÓSTICO	16
4 OBJETIVOS	18
4.1 Objetivo geral.....	18
4.2 Objetivos específicos	18
5 MÉTODOS.....	19
5.1 Tipo de estudo	19
5.2 Critérios de inclusão e exclusão	19
5.3 Estratégia de busca e extração das informações.....	19
6 RESULTADOS E DISCUSSÃO	20
REFERÊNCIAS	31
ANEXO I – NORMAS DE SUBMISSÃO DA REVISTA.....	35

1 INTRODUÇÃO

Os arbovírus são vírus transmitidos por vetores artrópodes hematófagos (LOPES, et al. 2014). Os de maior circulação no Brasil são o *Dengue Virus* (DENV), *Chikungunya Virus* (CHIKV), e *Zika Virus* (ZIKV) (DONALISIO, et al. 2017). Dentre eles, o CHIKV tem se destacado, o mesmo pertence à família *Togaviridae* e gênero *Alphavirus* (CUNHA; TRINTA 2015).

No ano de 1952, na Tanzânia, pela primeira vez, o CHIKV foi isolado em humanos. Desde então ocorreram pequenas epidemias periodicamente até o ano de 2004. Neste ano houve um grande surto no Quênia que se disseminou para numerosas ilhas do Oceano Índico, da Índia e Sudeste da Ásia. Até o ano de 2013 na América, foram registrados somente casos alóctones, onde a maioria deles ocorreu nos Estados Unidos, entretanto em outubro deste mesmo ano foram notificados os primeiros casos na Ilha Saint Martin, no Caribe (REYES; LECHUGA; GARCÉS, 2015).

Em setembro do ano de 2014 foram relatados os primeiros casos autóctones nas cidades brasileiras de Oiapoque (AP) e em Feira de Santana (BA), sendo que em 2015 foram obtidos 38.332 casos prováveis enquanto que, no final deste ano, já se somavam por volta de 1,6 milhões de pessoas infectadas pelo CHIKV no mundo, o que resultou em 71 mortes (MARQUES, et al. 2017).

No Brasil, foram registrados 38.499 casos prováveis em 2015, 277.882 casos prováveis em 2016, 184.694 casos prováveis em 2017, 85.221 casos prováveis em 2018 e 15.352 casos prováveis até a 12^a semana epidemiológica (SE) do ano de 2019. Com base nos dados analisados de todos os anos citados, pode-se perceber o alcance do vírus na população evidenciados pelo número elevado de casos (BRASIL, 2019).

A infecção pelo CHIKV é transmitida através da picada de fêmeas do mosquito do gênero *Aedes*, em especial o *Aedes aegypti* e *Aedes albopictus* que são consideradas espécies cosmopolitas e antropofílicos (LIMA-CAMARA, 2016). O *Aedes aegypti* possui um comportamento antropofílico, sendo encontrado predominantemente em locais de aglomeração humana, onde, no interior de habitações as fêmeas realizam o repasto sanguíneo. Enquanto o *Aedes albopictus* possui um hábito alimentar variado, sendo encontrado predominantemente em locais de menor densidade humana e realizam o repouso e o repasto sanguíneo nos arredores de residências (HONÓRIO, et al. 2015).

Os sintomas como febre de início súbito e artralgia, geralmente de padrão simétrico e poliarticular, estão presentes em praticamente todos os casos de infecção por CHIKV (BRASIL, 2017). Além desses, outros sintomas comuns são: a astenia, mialgia, cefaleia, náuseas e vômitos, dor retro orbital, conjuntivite, dor axial, exantema macular/maculopapular, com ou sem prurido cutâneo, fotofobia, diarreia, edema de face e extremidades e linfadenopatia cervical ou generalizada (JARAMILLO, 2014).

O diagnóstico pode ser realizado através de três formas: clínica, laboratorial e por imagem. Em casos de paciente com a sintomatologia típica de chikungunya, diante de uma situação de epidemia, deve-se considerar fortemente a febre chikungunya. Todavia deve-se realizar o diagnóstico diferencial para exclusão de outras doenças febris, sobretudo diante de casos graves e atípicos (MARQUES, et al., 2017). O diagnóstico laboratorial é de fundamental importância, o hemograma deve ser solicitado para os pacientes do grupo de risco, e com bioquímica como transaminases, creatinina e eletrólitos para os pacientes com sinais de gravidade e pacientes com critérios de internação, os exames de sorologia – detecção de anticorpos IgG e IgM, PCR também são bastante recomendados (BRASIL, 2017). O diagnóstico por imagem, geralmente, não é necessário na fase aguda e subaguda. Já na fase crônica na primeira consulta com o médico, deve-se solicitar a radiografia simples, como avaliação de danos (MARQUES, et al. 2017).

Nos últimos anos, houve um aumento considerável no número de casos de infecção por CHIKV, causando uma epidemia abrangente em vários países (DENDASCK, et al. 2016). A febre chikungunya tornou-se uma arbovirose emergente devido a certos fatores que propiciam um ambiente favorável à sua disseminação. Entre eles destacam-se: as regiões de clima tropical, onde habitam um maior número de vetores artrópodes, o aumento do fluxo de pessoas entre países, como em eventos internacionais, que contam com a presença de inúmeras pessoas de vários países diferentes, a urbanização desorganizada, a falta de saneamento básico e a cocirculação do CHIKV com outros arbovírus (LIMA-CAMARA, 2016). O fato das arboviroses compartilharem os mesmos vetores, atrelado a uma sintomatologia semelhante dificulta além do diagnóstico, o manejo clínico adequado do paciente e o controle do número de casos da febre da chikungunya e das outras arboviroses como a dengue e a zika (DONALISIO; FREITAS, 2015)

Além disso, a infecção por CHIKV pode ser classificada em três fases, aguda, subaguda e crônica (JARAMILLO, 2014). Na fase aguda, alguns casos podem ser assintomáticos, ou sintomáticos, se caracterizando por febre, cefaleia, mialgia,

artralgia intensa, vômitos, exantema e poliartrite, as sub-agudas, que acontece a exacerbação dos sintomas, com pioras nas queixas articulares além de fadiga e depressão, e crônicas, tendo esta última cursado com complicações mais graves que podem afetar o sistema nervoso, renal, gastrointestinal, pulmonar, cardíaco, cutâneo, oftalmológico e hematológico, levando a altas taxas de mortalidade. A frequência de quadros graves está associada à idade avançada (>65), sexo feminino, presença de comorbidades como a diabetes mellitus e diagnóstico de doença articular prévia, como osteoartrite (MARQUES, et al. 2017).

Características como suscetibilidade genética das populações afetadas, intensidade das manifestações da fase aguda (artrite em seis ou mais articulações, depressão e alta viremia), diferenças culturais em como tratar a dor, falta de descanso durante os primeiros dias da doença e características demográficas, são fatores que predis põem paciente a poliartralgia persistente após a fase aguda da infecção (CUNHA; TRINTA, 2017).

As arboviroses são responsáveis por um considerável impacto econômico e social ao Brasil. Os custos relacionados ao seu manejo, entre o combate ao vetor e custos médicos, representaram, juntos, aproximadamente 2% do orçamento previsto para a saúde, no País, em 2016. O impacto a sociedade é relevante, com redução de aproximadamente R\$ 431 milhões ao ano associada à perda de produtividade decorrente das arboviroses (TEICH, et al. 2017)

2 JUSTIFICATIVA

O número de notificações da febre chikungunya obteve um considerável e preocupante aumento em todo o mundo, inclusive no Brasil, que possui uma vasta região com o clima tropical, propiciando a disseminação da doença (LIMA-CAMARA, 2016). Consequentemente, houve o aumento da preocupação e interesse em relação ao impacto deste vírus na saúde pública global (DONALISIO; FREITAS, 2015).

Durante a fase aguda, as pessoas infectadas pelo CHIKV, possuindo ou não suas manifestações clínicas, são, indiretamente, potenciais transmissores ao terem contato com seus vetores (VARGAS, 2015). Dessa forma, esta arbovirose alcançou inúmeras pessoas, onde, nos idosos, foi capaz de desenvolver, em maior número, formas atípicas da doença que podem ser fatais. E, como a população senil encontra-se com o sistema imune comprometido de diferentes formas, acabam por sofrerem um maior risco da forma grave da doença. Mediante isso, começou-se a identificar os agravos associado a essa arbovirose (VARGAS, 2015). Logo, é imprescindível conhecer o que leva a infecção por chikungunya a evoluir para formas graves e, a partir do conhecimento, auxiliar nas medidas de prevenção como a conscientização da população do combate ao vetor.

O trabalho de prevenção desta arbovirose ocupa um importante lugar no combate contra o CHIKV. Entretanto, a ausência de vacina e de medicação específica torna difícil esse trabalho para as equipes de controle de vetores. Dessa forma, o controle da transmissão é o meio mais eficaz de prevenção (JARAMILLO, 2014). Tanto é, que o Ministério da Saúde atenta para o treinamento das equipes de saúde, objetivando a identificação precoce e a ampliação da retaguarda diagnóstica, principalmente nas áreas endêmicas, onde, apesar de não relatarem a circulação da doença, podem conter alto potencial de transmissão dela (DONALISIO; FREITAS, 2015).

A infecção pelo CHIKV pode comprometer negativamente a qualidade de vida das pessoas acometidas por ela em todas as suas fases. E, mesmo após a recuperação clínica, o impacto negativo continua impedindo os acometidos a realizar grande parte das suas obrigações e afazeres (CUNHA; TRINTA, 2017). Com o aumento no número de hospitalizações (BRASIL, 2014), percebe-se que a infecção traz sérios problemas para a saúde pública e pode afetar consideravelmente o sistema de saúde e a economia do país (CUNHA; TRINTA, 2017).

A fase em que o paciente encontra-se é determinante para a escolha do seu tratamento e de qual protocolo seguir. Inúmeras drogas antivirais possuem um efeito reconhecido contra o CHIKV, quando testadas *in vitro*, incluindo ribavirina, interferon alfa, cloroquina, arbidol, favipiravir e inibidores de furina. No entanto, não há tratamento antiviral específico contra a infecção. O tratamento através de vacinas inativada e atenuadas contra o CHIKV não encontrou resultados satisfatórios, resultando em produtos com baixa imunogenicidade e efeitos adversos, como artralgia. “Embora algumas opções estejam sendo avaliadas, como o uso de antígenos recombinantes, partículas virais, *alphavirus* quiméricos, DNA eletroporado e CHIKV atenuado por codificação em larga escala, atualmente não há vacinas disponíveis” (CUNHA; TRINTA, 2017, p. 7) Por isso, é importante a realização de estudos como esta revisão sistemática, que visam auxiliar na compreensão da patologia e no desenvolvimento das formas graves.

Além disso, as informações contidas neste trabalho visam enriquecer a comunidade científica e servir de auxílio aos serviços de saúde para a proposição de medidas de enfrentamento deste grande desafio emergente. Isso, porque os agravos da febre chikungunya causam danos debilitantes as suas vítimas.

3 REFERENCIAL TEÓRICO

3.1 ARBOVÍRUS

Os arbovírus são transmitidos por artrópodes. A sua transmissão consta de um ciclo entre hospedeiros vertebrados suscetíveis, mosquitos hematófagos, flebotomíneos, e carrapatos (RAINEY, et al. 2014)

As cinco principais famílias de Arbovírus que causam doenças em humanos e outros animais são a *Bunyaviridae*, *Togaviridae*, *Flaviviridae*, *Reoviridae* e *Rhabdoviridae* (LOPES; NOZAWA; LINHARES, 2014). Os arbovírus possuem diferentes espécies descritas como estando associadas à infecção humana no Brasil, incluindo o *Dengue virus* (DENV), *Chikungunya virus* (CHIKV), *Zika virus* (ZIKV), *Febre amarela vírus* (YFV), *Mayaro vírus* (MAYV), *Vírus do Nilo Ocidental* (WNV), *Oropouche virus* (OROV), *encefalite de Saint Louis virus* (SLEV), *Rocio vírus* (ROCV) e *vírus da encefalite equina venezuelana* (VEEV) (CUNHA; TRINTA, 2017).

A infecção causada pelo arbovírus pode acometer o hospedeiro vertebrado com uma variedade de sintomas de leve a grave intensidade, incluindo encefalite e febre hemorrágica (LOPES, et al. 2014).

Os vetores artrópodes permanecem infectados por toda vida, geralmente com ausência de qualquer sintoma, através de sua alimentação em hospedeiro vertebrado virêmico. O vírus é, inicialmente, replicado nas células epiteliais do intestino médio ou do intestino grosso. Após isso, ele é liberado na hemocele, onde se dissemina para outros tecidos, principalmente para as glândulas salivares e ductos. A conclusão do ciclo de transmissão acontece quando os arbovírus presentes na saliva dos artrópodes migram para o hospedeiro vertebrado durante uma subsequente coleta de sangue. A presença de espécies de vetores em uma determinada área é determinante para a distribuição do arbovírus. A transmissão do arbovírus pode ser potencialmente impactada por mudanças na distribuição climática e vetorial, e um aumento na urbanização, nas viagens humanas e nos movimentos da pecuária (RAINEY, et al. 2014).

3.2 *Chikungunya virus*

O *Chikungunya virus* (CHIKV) pertence à família *Togaviridae* e gênero *Alphavirus*, faz parte do complexo antigênico da Floresta de Semliki. Esse complexo possui membros capazes de causar doenças em humanos, como o *Mayaro virus*, O'Nyong-nyong e Ross River (AZEVEDO, et al. 2015).

O CHIKV é um vírus de RNA de cadeia simples de sentido positivo que tem aproximadamente 12 kb de comprimento. O genoma possui dois quadros abertos de leitura (ORFs): o 5'ORF, traduzido do RNA genômico, codifica as proteínas não-estruturais nsP1, nsP2, nsP3 e nsP4, e o 3'ORF, traduzido a partir do RNA subgenômico, codifica uma poliproteína que é processado nas proteínas estruturais [capsídeo (C), envelope (E1 e E2), e dois peptídeos (E3 e 6K) (JARAMILLO, 2014).

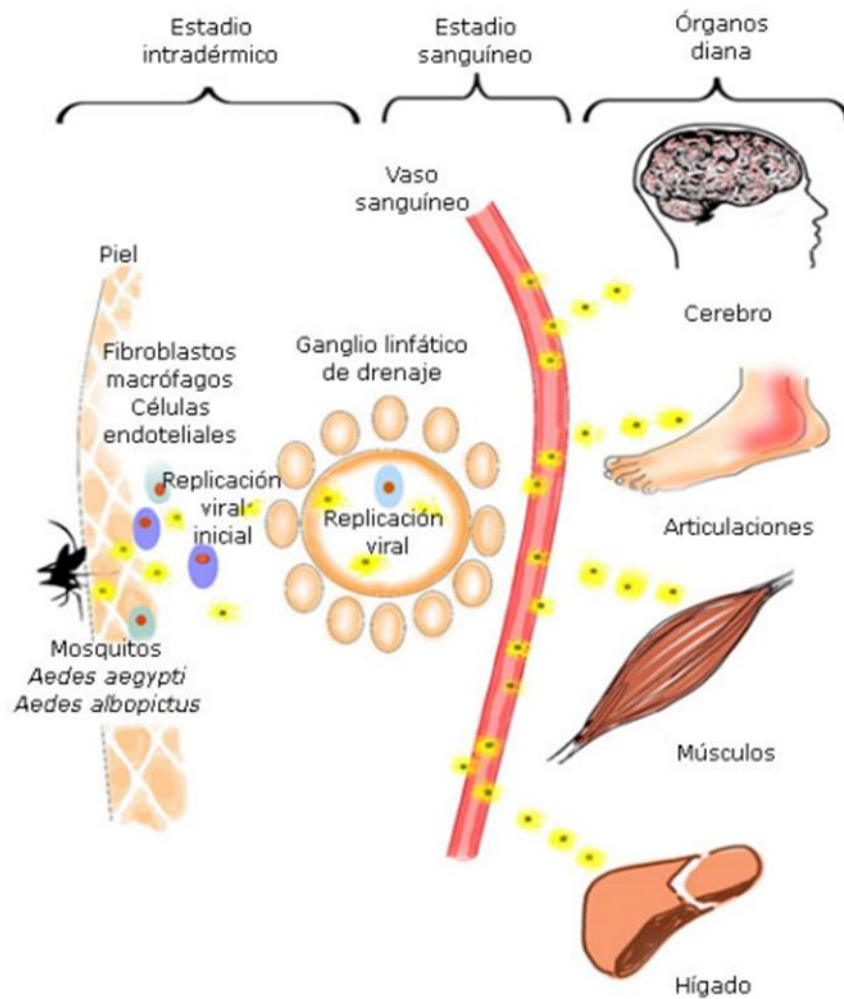
O CHIKV foi isolado pela primeira na Tanzânia no ano de 1952. Após isso, ele foi responsável por pequenas epidemias. Entretanto, no ano de 2004, no Quênia, houve um grande surto que culminou na disseminação do vírus para numerosas ilhas do Oceano Índico, para a Índia e para o Sudeste da Ásia. (MARQUES, et al. 2017). Ele possui o genótipo da região ocidental e o genótipo que acomete a região leste, central e sul africana. Além desses dois genótipos, existe o genótipo asiático, contabilizando um somatório de 3 genótipos diferentes (HONÓRIO, et al. 2015).

3.3 IMUNOPATOGENESE

O CHIKV é inoculado na pele do hospedeiro juntamente com a saliva do seu vetor que possui propriedades anti-hemostáticas e imunomoduladoras, induzindo uma infiltração celular rápida e o aumento de citocina (LOPES; NOZAWA; LINHARES, 2014). Após a inoculação do vírus, ele migra para os fibroblastos e macrófago cutâneos onde realizam a reprodução viral que se intensifica quando o vírus atinge os gânglios linfáticos, antes de serem liberados para a circulação (CUNHA; TRINTA 2017).

Livre na corrente sanguínea, o vírus tem o potencial de causar danos aos órgãos-alvo, como articulações e músculos. Além disso, o mosquito pode inocular diretamente o vírus na corrente sanguínea do hospedeiro, induzindo a resposta imune inata, seguida pela resposta imune celular. Consequentemente, inicia-se a liberação de diversas citocinas pró-inflamatórias, como interferon-alfa, interleucinas, quimiocinas e fatores de crescimento (JARAMILLO, 2014).

Figura 1. Representação esquemática da disseminação do vírus aos órgãos



Fonte: Fernández, 2015.

A cronicidade da doença está intimamente ligada ao dano celular e tecidual causada diretamente pela reprodução viral e, indiretamente, causada pelo dano da resposta imune do próprio hospedeiro nos tecidos-alvo. Entretanto, a desregulação dos mecanismos de controle do processo inflamatório causada pelo constante ataque aos macrófagos teciduais, trata-se da causa principal de desenvolvimento de formas crônicas da doença (MARQUES, et al. 2017).

3.4 MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

A infecção por CHIKV pode se desenvolver de forma assintomática e sintomática, algumas manifestações clínicas podem variar de acordo com o sexo e a idade (BRASIL, 2015). Os sintomas mais frequentes são cefaleia, astenia, mialgia,

distúrbios gastrointestinais, como náuseas, vômitos, febre possivelmente bifásica, edema facial e articulações e poliartralgia. Esta última trata-se da principal característica desta doença, acometendo especialmente pequenas articulações, como as falanges das mãos e dos pés, tornozelos, e, embora em menor escala, grandes articulações como joelhos, ombros, calcanhares e cotovelos também estão comprometidos. (JARAMILLO, 2014).

A infecção por CHIKV raramente desenvolve complicações cardiovasculares, porém, quando ocorre, a miocardite é referida como a mais frequente. Além delas, a forma atípica desta infecção pode apresentar insuficiência renal aguda de origem pré-renal como forma predominante dentre as complicações renais. Especificamente, a doença renal crônica pré-existente foi encontrada com mais frequência entre os pacientes com essa complicação. A infecção também possui a capacidade de causar acometimento ocular, desenvolvendo neurite, porém com mecanismo pouco elucidado, sugere-se, através da detecção de antígenos do CHIKV em ceratócitos do estroma corneano e esclera, em fibroblastos do estroma da íris e em fibroblastos de corpos ciliares, a possível envoltura viral direta (MAHENDRADAS, et al. 2013). Todavia, existe a possibilidade deste acometimento ser causado por uma resposta imune, ou pelo dano direto causado pelo próprio vírus. Outrossim, a dermatite bolhosa trata-se de um achado associado a formas graves da doença (SARMIENTO, et al. 2015).

Não é exclusivo dos pacientes idosos o desenvolvimento de doenças graves da infecção, pois já foram observadas em diferentes faixas etárias. Geralmente, o sistema nervoso central, o sistema respiratório e o urinário encontram-se acometidos nas formas graves e, eventualmente, a preexistência de doenças crônicas como doenças cardiovasculares, respiratórias, renais e autoimunes podem sofrer descompensação. Além disso, algumas manifestações clínicas que não estão sempre associadas a chikungunya podem ocorrer, podendo causar negligência pelos profissionais de saúde (CUNHA; TRINTA, 2017).

3.5 DIAGNÓSTICO

Particularmente, o diagnóstico da febre chikungunya é clínico. Entretanto, ele pode ser realizado através de exames laboratoriais ou de imagem que, devem ser realizados para excluir a suspeita de outras doenças febris, principalmente em casos graves e atípicos (MARQUES, et al. 2017). A associação de febre aguda com artralgia

e/ou artrite intensa de instalação aguda é consideravelmente sugestiva, com elevada sensibilidade e valor preditivo positivo, principalmente se o paciente esteve presente em áreas onde a doença é endêmica e onde epidemia ocorram (LEAO, et al. 2017). O Ministério da Saúde recomenda, no Brasil, o uso dos critérios clínico-epidemiológicos para definição de caso suspeito de febre chikungunya (BRASIL, 2017).

De acordo com os critérios propostos na última reunião, na Nicarágua, os critérios laboratoriais para confirmação do diagnóstico da febre por CHIKV são: Isolamento do CHIKV por cultura, presença de RNA do CHIKV avaliada PCR em tempo real, presença de anticorpos IgM específicos para CHIKV, aumento de quatro vezes nos valores de anticorpos IgG específicos para CHIKV em amostras recolhidas, pelo menos com 10-14 dias de intervalo e a detecção de anticorpos neutralizantes contra CHIKV por PRNT em soro (MARQUES, et al. 2017).

O diagnóstico laboratorial é de fundamental importância, o hemograma, bioquímica como transaminases, creatinina e eletrólitos devem ser solicitados para os pacientes com sinais de gravidade e pacientes com critérios de internação (BRASIL, 2017). O achado laboratorial mais frequente na febre chikungunya é a linfopenia, encontrando-se mais intensa na fase virêmica da doença (LEAO, et al. 2017).

O paciente deve enquadrar-se na suspeita de infecção quando apresentar os critérios clínicos e epidemiológicos. Confirma-se a infecção quando um caso de suspeita apresenta qualquer um dos critérios laboratoriais. Todavia, quando há a confirmação laboratorial em paciente com outras manifestações, deve-se considerar um caso atípico. O alcance dessas manifestações é variado e mais comumente comprometem os sistemas neurológico, cutâneo, renal, pulmonar, gastrointestinal, cardíaco, oftalmológico e hematológico (MARQUES, et al. 2017).

4 OBJETIVOS

4.1 Objetivo geral

Analisar através de uma revisão sistemática de literatura a associação entre a infecção por CHIKV com o desenvolvimento das formas graves.

4.2 Objetivos específicos

Verificar quais formas graves apresentam maior associação com a infecção pelo *Chikungunya virus* e os órgãos/sistemas mais acometidos.

Examinar a patogênese no desenvolvimento de formas crônicas da doença e pesquisar quais fatores influenciam e estão associados aos agravos.

5 MÉTODOS

5.1 Tipo de estudo

Trata-se de uma revisão sistemática. Este tipo de estudo conta com a literatura como fonte de dados a respeito de determinado tema. Dessa forma, torna acessível uma síntese das evidências ligadas a uma determinada estratégia, através do emprego de métodos objetivos e estruturados de busca, análise, crítica e associação da informação escolhida (SAMPAIO; MANCINI, 2007).

Logo, esse tipo de estudo permite a discussão a respeito das informações contidas nas variadas pesquisas avaliadas. Aliado a isso, com uma seleção de artigos minuciosa, a revisão sistemática é uma fonte de pesquisa abrangente, podendo conter uma margem de dados e estatísticas quantitativas e qualitativas de diferentes referências, fomentando a discussão a respeito de um determinado tema (GALVÃO; PEREIRA, 2014).

5.2 Critérios de inclusão e exclusão

Foram utilizados como critérios de inclusão artigos na língua portuguesa, espanhola e inglesa, com o tema principal o *Chikungunya virus* e o desenvolvimento de formas graves em humanos. Os artigos que se enquadram nos critérios de exclusão são artigos sobre arbovírus com tema principal outras arbovirose, sem a *Chikungunya* incluída, artigos em outras línguas que não foram citadas nos critérios de inclusão.

5.3 Estratégia de busca e extração das informações

A revisão da literatura foi realizada na base de dados do Scielo (Scientific Electronic Library Online) e Pubmed, nos anos de 2014 a 2017. Utilizando os descritores na língua inglesa e portuguesa: Chikungunya; Chikungunya fever; Formas graves; Arbovirose; Formas crônicas; Severe forms; Chronic forms; Combate ao aedes.

6 RESULTADOS E DISCUSSÃO

ASSOCIAÇÃO ENTRE A INFECÇÃO POR *Chikungunya virus* E O DESENVOLVIMENTO DE FORMAS GRAVES: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA ANALYSIS OF THE ASSOCIATION BETWEEN A CHIKUNGUNYA INFECTION VIRUS AND THE DEVELOPMENT OF SERIOUS FORMS: A SYSTEMATIC REVIEW ANÁLISIS DE LA ASOCIACIÓN ENTRE UN VIRUS DE LA INFECCIÓN POR CHIKUNGUNYA Y EL DESARROLLO DE FORMAS GRAVES: UNA REVISIÓN SISTEMÁTICA

Ana Carolina Aguiar Cardoso¹, Vitor Monte de Castro Alencar¹, Ana Rachel Oliveira de Andrade², Priscila Favoritto Lopes³, Tereza Cristina de Carvalho Souza Garcês⁴, Vanessa Poleana Silva⁵.

RESUMO

Objetivo: Analisar através de uma revisão sistemática da literatura a associação entre a infecção por *Chikungunya virus* (CHIKV) com o desenvolvimento de formas graves. **Métodos:** Trata-se de uma revisão sistemática descritiva desenvolvida por meio da seleção de artigos nas bases de dados Scielo e PubMed, entre os anos 2014 a 2017, nas línguas portuguesa, espanhola e inglesa. Utilizando os descritores: Chikungunya; Chikungunya fever; Formas graves; Arboviroses; Formas crônicas; Combate ao *Aedes*. **Resultados:** Observou-se com base nas pesquisas, o grande potencial da CHIKV no desenvolvimento de formas graves e sua contribuição em sequelas debilitantes nos pacientes. **Conclusão:** Os agravos da febre Chikungunya tem sido responsável pelo acometimento de vários órgãos e sistemas do corpo humano. Além disso, tem o potencial de descompensar comorbidades pré-existentes nos pacientes. Dessa forma, o vírus é capaz de desenvolver quadros de sintomatologia severa e sequelas debilitantes. Devido a isso, os estudos a respeito desses agravos e complicações, mesmo que ainda insuficientes e inconclusivos, são de extrema importância para o manejo desta infecção.

Palavras-chave: Arboviroses, Febre Chikungunya, Formas graves.

ABSTRACT

Objective: To analyze, through a systematic review of the literature, the association between Chikungunya virus infection (CHIKV) and the development of severe forms. **Methods:** This is a descriptive systematic review developed through the selection of articles in the databases Scielo and PubMed, between the years 2014 to 2017, in the Portuguese, Spanish and English languages. Using the descriptors: Chikungunya; Chikungunya fever; Severe forms; Arboviroses; Chronic forms; Combat *Aedes*. **Results:** The great potential of CHIKV in the development of severe forms and its contribution to debilitating sequelae in patients was observed based on the research. **Conclusion:** Chikungunya fever aggravations have been responsible for the involvement of various organs and systems of the human body. In addition, it has the potential to decompensate pre-existing comorbidities in patients. In this way, the virus is capable of developing severe symptoms and debilitating sequelae. Due to this, studies regarding these complications and complications, even if still insufficient and inconclusive, are extremely important for the management of this infection.

Key words: Arboviroses, Chikungunya fever, Severe forms.

RESUMEN

Objetivo: Analizar a través de una revisión sistemática de la literatura la asociación entre la infección por Chikungunya virus (CHIKV) con el desarrollo de formas graves. **Métodos:** Se trata de una revisión sistemática descriptivo llevado a cabo mediante la selección de artículos en las bases de datos PubMed

y SciELO, entre los años 2014-2017, en Inglés, Español e Inglés. Utilizando los descriptores: Chikungunya; Chikungunya fever; Formas graves; arbovirus; Formas crónicas; Combate al Aedes. Resultados: Se observó con base en las investigaciones, el gran potencial de CHIKV en el desarrollo de formas graves y su contribución en secuelas debilitantes en los pacientes. **Conclusión:** Los agravios de la fiebre Chikungunya han sido responsables del acometimiento de varios órganos y sistemas del cuerpo humano. Además, tiene el potencial de descompensar las comorbilidades preexistentes en los pacientes. De esta forma, el virus es capaz de desarrollar cuadros de sintomatología severa y secuelas debilitantes. Debido a esto, los estudios acerca de estos agravios y complicaciones, aunque aún insuficientes e inconclusivos, son de extrema importancia para el manejo de esta infección.

Palabras clave: Arbovirus, Fiebre Chikungunya, Formas graves.

INTRODUÇÃO

Os arbovírus são transmitidos por vetores artrópodes hematófagos (LOPES, et al. 2014). A transmissão ocorre através da picada de fêmeas do mosquito do gênero *Aedes*, em especial o *Aedes aegypti* e *Aedes albopictus* (HONÓRIO, et al. 2015). Os vírus de maior circulação no Brasil são o *Dengue Virus* (DENV), *Chikungunya Virus* (CHIKV), e *Zika Virus* (ZIKV) (DONALISIO, et al. 2017). Dentre eles, destaca-se o CHIKV, que pertence à família *Togaviridae* e gênero *Alphavirus* (CUNHA; TRINTA, 2015).

Este foi descrito pela primeira vez na região da Tanzânia, durante um surto ocorrido no ano de 1950 e a princípio acreditava-se ser causado pelo DENV (DONALISIO; FREITAS, 2015). Apesar disso, foi somente no ano de 2014, após pequenos e grandes surtos acometidos em outras regiões do mundo, que foram relatados os primeiros casos autóctones no Brasil, onde o fatores como o favorecimento do clima tropical, o aumento do fluxo de pessoas entre países e a cocirculação do CHIKV com outros arbovírus foram cruciais para a disseminação da doença para torná-la emergente (MARQUES, et al. 2017).

A infecção atinge principalmente as articulações e pode debilitar milhares de brasileiros, causando sintomas semelhantes aos de outras arboviroses e, também, considerável impacto econômico e social ao Brasil. Desses sintomas, a artralgia simétrica foi considerado o mais característico da doença, com potencial de perdurar durante meses até anos (HONÓRIO, et al. 2015).

Diante desse cenário alarmante, o presente estudo tem como objetivo analisar através de uma revisão sistemática, a associação entre a infecção por CHIKV com o desenvolvimento de formas graves, quais órgãos/sistemas são mais acometidos e quais fatores agem a favor do desenvolvimento destas formas graves. Para, dessa forma contribuir para o manejo dos pacientes que forem acometidos por complicações desta infecção. Consequentemente, colaborando para o alcance de melhores prognósticos.

MÉTODOS

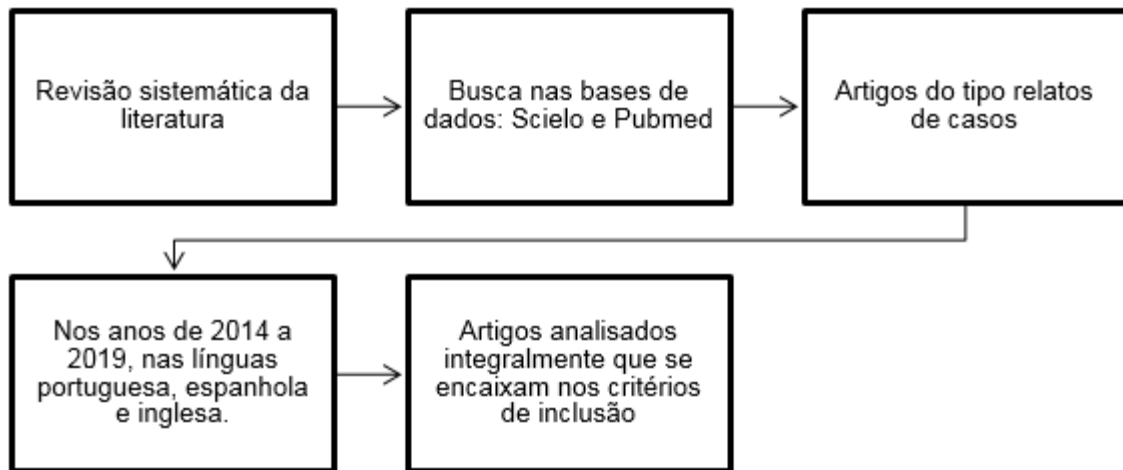
Trata-se de uma revisão sistemática de literatura onde os artigos foram selecionados utilizando um estudo secundário, onde procura-se, na literatura já existente, associar diferentes pesquisas realizadas em torno de um tema em comum, buscando, entre eles, informações com o intuito de se avaliar criticamente a qualidade da sua metodologia, informações e evidências. A busca foi realizada nas bases de dados Scientific Electronic Library Online (SciELO), e Pubmed com artigos do tipo relato de caso, nos anos de 2014 a 2019, nas línguas portuguesa, espanhola e inglesa, utilizando os descritores na língua inglesa: Chikungunya fever; Severe forms; Chronic forms; e portuguesa: Chikungunya; Formas graves; Arboviroses; Formas crônicas;.

Foram utilizados como critérios de inclusão artigos na língua portuguesa, espanhola e inglesa, com o tema principal o *Chikungunya virus* e o desenvolvimento de formas graves em humanos. Os artigos que se enquadram nos critérios de exclusão são artigos de arbovírus com tema de foco em

outras arboviroses, artigos sem a Chikungunya inclusa, artigos do tipo revisão sistemática e artigos em outras línguas que não foram citadas nos critérios de inclusão.

Para a extração de dados, foram primeiramente avaliados os títulos dos artigos, com o intuito de se constatar qual objetivo de cada um deles. Após isso, os resumos dos estudos remanescentes foram analisados para se averiguar seus objetivos e metodologia. Por fim, o restante dos artigos foram apurados nos conformes dos critérios de inclusão e exclusão através de toda sua leitura e análise integralmente. (**Figura 1**)

Figura 1. Método de seleção dos artigos



Fonte: Próprio autor, 2019.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Foram encontrados 41 artigos compatíveis com o tema do estudo, os quais estavam disponíveis nas bases de dados Scielo e Pubmed. Destes artigos, apenas 18 foram utilizados e 25 foram excluídos. (**Figura 2**)

Procurou-se listar, em cada um deles, autores, as manifestações clínicas e a conduta terapêutica. Observou-se que esta infecção possui a capacidade de acometer grande parte dos órgãos e sistemas do ser humano. E, relatos recém publicados sobre os agravos desta infecção trazem consigo novos locais de acometimentos antes não associados a doença. Dentre as manifestações mais comuns, é notável o acometimento prevalente do sistema nervoso. Apesar de possuir causas não esclarecidas na literatura, o acometimento nervoso pela infecção do CHIKV tem sido alvo de inúmeras pesquisas com o intuito de esclarecer o motivo pelo qual o mesmo vírus que desenvolve-se de forma assintomática pode, também, desenvolver doenças neurológicas.

De acordo com estudos recentes, os astrócitos e oligodendrócitos são altamente sensíveis à infecção por CHIKV. Diante disso, ao serem infectadas pelos vírus, essas células liberam consideráveis níveis de citocinas e quimiocinas. Consequentemente, ocorre uma alteração do número e da distribuição de sinapses formadas por cada astrócito. Logo, comprovariam o fato de que a infecção pelo CHIKV induz a ativação imune morfológica e inata de astrócitos (PINHEIRO, et al. 2016)

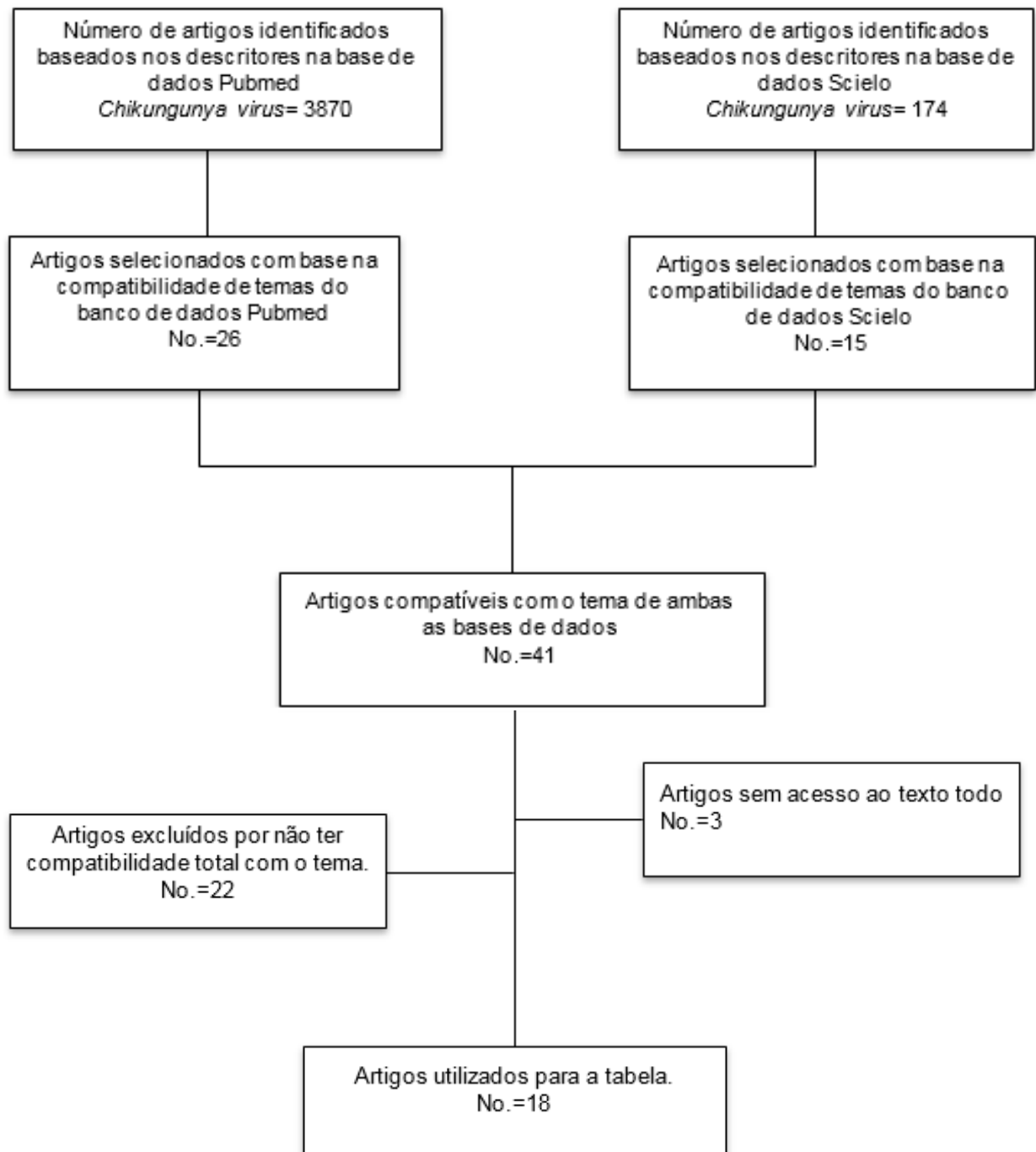
Em pacientes com neuropatia secundária, quatro citocinas: Fator de Necrose Tumoral alfa (TNF- α), Interferon alfa (IFN- α) e monoquina induzida por Interferon gama (IFN- γ), foram encontradas em valores consideravelmente maiores, contrariando os valores encontrados em paciente com infecção pelo CHIKV não complicada (MEHTA, et al. 2018) .

Outra forma menos prevalente, trata-se dos acometimentos oculares causados pela infecção do CHIKV que, assim como os acometimentos neurológicos, necessitam de mais estudos detalhados para total compreensão do mecanismo fisiopatológico. A concomitância dos acometimentos oculares e sistêmicos, sugere a possível envoltura viral direta, como conjuntivite, uveíte anterior, retinite viral e neurite óptica. Envoltura essa que se confirma com a detecção de antígenos do CHIKV em ceratócitos do estroma corneano e esclera, em fibroblastos do estroma da íris e em fibroblastos de corpos ciliares, sugerindo envolvimento ocular direto (MAHENDRADAS, et al. 2013)

Os relatos encontrados sobre a associação entre CHIKV e a trombose venosa profunda (TVP) e/ou a embolia pulmonar (EP) não contam com referência alguma na literatura que a comprove. Mesmo assim, deve-se ficar atento com o desenvolvimento nos casos mais graves da febre de CHIKV. Isso, porque o processo inflamatório agudo e crônico desenvolvem fatores desencadeantes para o desenvolvimento de TVP e/ou EP em paciente portador, ou não, de trombofilia. Esses fatores são: a imobilização dos pacientes pela poliartralgia intensa e pela astenia e à desidratação secundária à febre alta (MARQUES, et al. 2017).

Casos graves da infecção pelo CHIKV também foram capazes de causar rabdomiólise em determinados pacientes. O quadro clínico de miosite juntamente com a tríade sintomática de febre, mialgia e urina escurecida são favoráveis para o diagnóstico de rabdomiólise. Pacientes com esse quadro foram submetidos a biópsias imunohistológicas onde foram encontrados antígenos virais exclusivamente dentro de células progenitoras do músculo esquelético (designadas como células satélites) e não em fibras musculares. As células satélites são células precursoras miogênicas que persistem em músculo pós-natal e adulto. Também foram realizados estudos in vitro, os quais mostraram que o *Chikungunya virus* tem a capacidade de se replicar dentro de células satélites humanas com efeito citopático, enquanto não está crescendo dentro dos miotubos (ELFERT, et al. 2019).

De acordo com os achados do quadro 1, os tratamentos mais utilizados foram a base de corticosteroides, antibioticoterapia e imunoglobulina. Todavia, apenas um dos estudos expostos na tabela utilizaram, concomitantemente, dois desses tipos de medicamentos, sendo eles o antibiótico e a imunoglobulina. E nenhum deles realizaram o tratamento com o uso de todos eles.

Figura 2. Processo de extração dos dados

Fonte: Próprio autor, 2019.

Quadro 1 - Desenvolvimento de formas graves associados a infecção por CHIKV

Autores	Artigo	Manifestações clínicas	Conduta terapêutica
Bank, A. M., et al, 2015	Myeloradiculopathy associated with chikungunya virus infection	Febre, erupção cutânea e diarreia fraqueza e diminuição da sensação abaixo do umbigo. Posteriormente desenvolveu flexão do quadril esquerdo, extensão do joelho e fraqueza na flexão do joelho, com mínimo movimento contra a gravidade. A sensação foi diminuída em todas as modalidades até nível de T12.	Fez uso de metilprednisolona intravenosa.
Estofolete, C. F., et al, 2016.	Mayaro fever in an HIV-infected patient suspected of having Chikungunya fever	Mialgia, artralgia, febre e dor de cabeça holocraniana.	O paciente foi hospitalizado para tratamento de neurosífilis assintomática; ele recebeu penicilina parenteral por 10 dias. O paciente experimentou alívio espontâneo da mialgia e artralgia, recebendo alta sem sintomas. Ele permanece sob acompanhamento ambulatorial.
Lin, J., et al, 2016	Chikungunya Virus Infection Manifesting as Intermediate Uveitis	Visão embaçada no olho direito, febre alta e dor nas extremidades inferiores.	Iniciou o tratamento com 60 mg de prednisona oral, além de esteróides tópicos e cicloplegia. O paciente também foi iniciado profilaticamente com isoniazida e vitamina B6 para prevenir reativação de possível tuberculose latente.
Martins, H. A., et al, 2016	Chikungunya and Myositis: A Case Report in Brazil	Confusão mental e agressividade, febre, artralgia e fraqueza em membros inferiores.	Medicação antipsicótica (risperidona 2 mg) e cuidados de suporte.

Benzekri, R., et al, 2016	Third Cranial Nerve Palsy in the Setting of Chikungunya Virus Infection	Diplopia binocular horizontal e pálpebra caída esquerda, febre, dores de cabeça e poliartralgia (ambos os pulsos e tornozelos)	O paciente foi iniciado com aspirina. O tratamento foi sintomático e incluiu fita adesiva sobre a lente esquerda de seus óculos para suprimir a diplopia no olhar primário e manter uma boa campo visual periférico.
Pereira, L. P., et al, 2017	Encephalitis associated with the chikungunya epidemic outbreak in Brazil: report of 2 cases with neuroimaging findings	Caso 1: Febre, poliartralgia, erupção cutânea difusa, adinamia, conjuntivite, tosse seca e desorientação no tempo e espaço. Caso 2: Febre maculopapular erupção, confusão e nível flutuante de consciência. Desenvolveu fraqueza progressiva dos membros inferiores potência inicial de grau 3 nos membros inferiores, progredindo rapidamente para grau 0 após 5 dias) e arreflexia difusa.	Caso 1: Corticosteróide intravenoso (dexametasona, 40mg, a cada 6h) Caso 2: imunoglobulina intravenosa (400mg / kg / dia) por 5 dias.
Lucena-Silva, N., et al, 2017	Encephalitis associated with inappropriate antidiuretic hormone secretion due to chikungunya infection in Recife, State of Pernambuco, Brazil	Astenia, edema, eritema, artralgia envolvendo os punhos, joelhos e tornozelos e bolhas nos pulsos e palato.	Sete meses de reabilitação com um terapeuta de linguagem, fisioterapeuta e psicólogo.
Scott, S. S. de O., et al, 2017	Immunoglobulin-responsive chikungunya encephalitis: two case reports	Caso 1: Febre, erupção maculopapular e artralgia grave. Confusão e flutuação do nível de consciência. Sonolento e desorientado no espaço e no tempo. Paraparesia com arreflexia difusa. Caso 2: Febre com calafrios, artralgias letargia e confusão com desorientação no tempo e no espaço. O estado neurológico evoluiu com piora do nível de consciência.	Caso 1: Tratamento com imunoglobulina humana intravenosa (dose de 400 mg / kg / dia por 5 dias), com melhora significativa. Caso 2: tratado com aciclovir sem melhora clínica significativa. Tratamento com i.v. imunoglobulina (IVIg) (na dose de 400 mg / kg / dia por 5 dias) foi iniciada com melhora neurológica.

Cardona-Correa, S. E, et al, 2017.	Reporte de caso de transmisión vertical de la infección por virus chikungunya	Febre, um exantema de localização central e icterícia de 1 dia da evolução.	Antibioticoterapia com ampicilina durante 4 dias.
Aly, M. M., et al, 2017	Severe Chikungunya infection in Northern Mozambique: a case report	Febre, calafrios, mal-estar geral, fraqueza e prostração, sem cefaleia, artralgia ou mialgia. Desenvolvimento de cefaléia, tontura, poliartralgia simétrica e melena.	O paciente foi tratado com antiácidos e antibióticos. Antibióticos: ceftriaxona, ciprofloxacina e ampicilina.
Costa, A. L. F. de A., et al, 2017	Third Cranial Nerve Palsy after a Chikungunya Virus Infection	Febre, dor de cabeça e poliartralgia. Depois de um mês, todos os sintomas desapareceram mas a paciente percebeu um súbito aparecimento de desalinhamento ocular, diplopia binocular e ptose palpebral bilateral.	Pulsoterapia com corticoide.
GONZALEZ-GALVAN, LM et al, 2017.	Mielitis transversa asociada con infección por virus de chikunguña	Febre intermitente, astenia, adinamia, hiporexia, miocardialgia. Diminuição da força nas extremidades inferiores, com zonas de hipoestesia e disestesia. Além de dificuldade para deambular, com diminuição da força nas extremidades superiores e tosse produtiva.	O paciente recebeu um esquema antimicrobiano de largo espectro, tratamento com imunoglobulina intravenosa normalmente começou em 10%, 40 g / dia durante cinco dias.
Marques, M. A., et al, 2017.	Trombose venosa profunda e vírus chikungunya	Febre, astenia, cefaléia e artralgia nos joelhos e ombro direito. A artralgia aumentou em intensidade e se espalhou para os tornozelos, formando edema bilateral neles e o paciente se queixou de dor na região da panturrilha.	Foi decidido tratar a trombose da veia poplítea com um anticoagulante oral direto que não requerem um anticoagulante oral parenteral em combinação. Apixaban foi iniciado em uma dose de 10 mg a cada 12h durante sete dias e depois reduzido para 5 mg a cada 12h. O paciente melhorou progressivamente de seus sintomas e recebeu alta com analgésicos orais (paracetamol) e apixabana, inicialmente por 3 meses.

SÁ, P. K. O., et al, 2017.	Chikungunya virus infection with severe neurologic manifestations: report of four fatal cases	Caso 1: Febre, mialgia intensa, artralgia, dor de cabeça e vômito; duas crises tônico-clônicas e parada cardiorrespiratória. Erupção difusa no tronco, abdômen e membros. Caso 2: Dor lombossacral repentina, seguida pela perda do controle intestinal; Febre, artralgia e erupção cutânea. Tetraparesia e rigidez do pescoço, sem sinais de inflamação das articulações. Caso 3: Diminuição do nível de consciência, convulsões, febre, dor nas articulações e exantema. Petéquias em membros inferiores e equimoses periorbitais. Caso 4: Febre, artralgia, e exantema; vômito, diarreia e diminuição nível de consciência.	Caso 1: Antibioticoterapia endovenosa. Caso 2: Antibioticoterapia de amplo espectro. Caso 3: Ele foi colocado em ventilação mecânica, em seguida, terapia antibiótica intravenosa com aciclovir. Caso 4: Não foi relatado.
Bastos, M. L. A., et al, 2018.	Thrombotic thrombocytopenic purpura associated with dengue and chikungunya virus coinfection: case report during an epidemic period	Cefaleia com vômitos, associada à confusão mental e, posteriormente, afasia motora e hemiplegia à direita.	Iniciou-se corticoterapia oral com prednisona 1 mg / kg / dia; Plasmaférese e pulsoterapia com metilprednisolona foram iniciadas devido à hipótese de TTP. A plasmaférese foi mantida até que as contagens de plaquetas permanecessem acima de 150.000 por três dias consecutivos. A remissão completa dos sinais neurológicos ocorreu após a primeira plasmaférese.
Giacomin, N. T., et al, 2018	Neurite óptica secundária a infecção pelo Chikungunya Vírus	Dor, baixa acuidade visual no olho direito, febre e poliartralgia simétrica; Fundoscopia com edema no disco no olho direito; Ressonância magnética da órbita mostrou nervo óptico direito com calibre aumentado e realce difuso acentuado, denotando um processo inflamatório.	Metilprednisolona 1,5mg / dia por 3 dias; albendazol 400mg / dia por 3 dias e prednisona 1mg / kg / dia por 7 dias.

Gunturiz, M. L., et al, 2018	Toxoplasmosis cerebral congénita e infección por el virus del Zika y del chikunguña: reporte de un caso	Apresentou sintomatologia da infecção por ZIKV. Edema cerebral, vasculite lenticulo-tálamo-triatl, hiperdensidades na substância branca e nos hemisférios cerebrais, encefalopatia e lesões dispersas na substância branca com áreas de hemorragia intraparenquimatosa foram observadas.	Dadas as anomalias cerebrais fetais, a mãe solicitou a interrupção voluntária da gravidez (causada por toxoplasmose cerebral congênita).
Elfert K, Abdelwahed M, Chi, G, 2019.	Chikungunya Virus Infection-related Rhabdomyolysis: A Case Report	Febre, mialgia e artralgia, principalmente nos ombros, quadris e mãos. Diarréia e urina de cor escura. Tosse produtiva e vermelhidão ocular. Pressão arterial era de 90/40 mmHg. Havia injeção conjuntival e sensibilidade muscular nos ombros e músculos da coxa.	O paciente recebeu tratamento de suporte. Durante a internação, os sintomas melhoraram e as anormalidades laboratoriais começaram a melhorar.

Fonte: Próprio autor, 2019

CONCLUSÃO

Os agravos causados pela infecção do *Chikungunya virus* (CHIKV) possuem um conjunto consideravelmente variado de acometimentos. O seu alcance amplo e imprevisível determina uma das maiores preocupações em frente às sequelas causadas por eles. Isso se deve tanto aos agravos causados pela infecção como, também, a descompensação de comorbidades pré-existentes nas pessoas acometidas pelo vírus. Além disso, a facilidade de disseminação da doença e a inexistência de uma vacina contra o vírus são fatores que dificultam, significativamente, sua prevenção. A variedade de condutas encontradas nos estudos da tabela 1, com poucos tratamentos semelhantes, mostra a falta de evidências na literatura que apontem para um tratamento específico da febre da Chikungunya. Devido a isso, o número de pessoas acometidas pelo CHIKV tem aumentado, causando não somente danos fisiopatológicos mas, também, gerando impactos econômicos devido à alta capacidade de incapacitação da doença. De certa forma, mesmo que ainda insuficientes e/ou inconclusivos, os trabalhos voltados para esta infecção enriquecem o acervo literário e contribuem para o seu melhor manuseio, assim como, servem de apoio para novas pesquisas.

REFERÊNCIAS

ACOSTA-REYES, Jorge; NAVARRO-LECHUGA, Edgar; MARTINEZ-GARCES, Juan Carlos. Enfermedad por el virus del Chikungunya: historia y epidemiología. Salud, Barranquilla, Barranquilla , v. 31, n. 3, p. 621-630, Dec. 2015

ALY, M. M. et al. Severe Chikungunya infection in Northern Mozambique: a casa report, BMC Res Notes, 2017, 10:88

Aly, Mussa Manuel et al. "Severe Chikungunya infection in Northern Mozambique: a case report." *BMC research notes* vol. 10,1 88. 8 Feb. 2017

AZEVEDO, R. S. S.; OLIVEIRA, C. S.; VASCONCELOS, P. F. C.; Risco do chikungunya para o Brasil, Rev. Saúde Pública vol.49 São Paulo 2015 Epub Sep 18, 2015

Bank AM, Batra A, Colorado RA, Lyons JL. Myeloradiculopathy associated with chikungunya virus infection. J Neurovirol. 2016 Feb;22(1):125-8.

BASTOS, Maria Luiza Almeida et al . Thrombotic thrombocytopenic purpura associated with dengue and chikungunya virus coinfection: case report during an epidemic period.Rev. Inst. Med. trop. S. Paulo, São Paulo , v. 60, e48, 2018

Benzekri, Réda et al. "Third Cranial Nerve Palsy in the Setting of Chikungunya Virus Infection." *The American journal of tropical medicine and hygiene* vol. 95,1 (2016).

Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. Febre de chikungunya: manejo clínico / Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Secretaria de Atenção Básica. – Brasília: Ministério da Saúde, 2015.

BRASIL. Ministério da Saúde. Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. Boletim epidemiológico, Brasília, v. 50, n. 13, Abr. 2019.

BRASIL. Ministério da Saúde. Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. Boletim epidemiológico, Brasília, v. 48, n. 45, 2017.

BRASIL. Ministério da Saúde. Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. Boletim epidemiológico, Brasília, v. 47, n. 38, 2016.

CARDONA-CORREA, Sara E; CASTANO-JARAMILLO, Lina María; QUEVEDO-VELEZ, Augusto. Reporte de caso de transmisión vertical de la infección por virus chikungunya. *Rev. chil. pediatr.*, Santiago , v. 88, n. 2, p. 285-288, abr. 2017

Costa ALFA, Martins TGDS, Martins DGDS. Third Cranial Nerve Palsy after a Chikungunya Virus Infection. *Strabismus*. 2017 Dec;25(4):172-175.

CUNHA, R. V.; TRINTA, K. S Vírus Chikungunya: aspectos clínico e tratamento – Uma revisão, *Mem. Inst. Oswaldo Cruz* vol.112 no.8 Rio de Janeiro Aug. 2017

DENDASCK, Carla Viana; OLIVEIRA, Euzébio e LOPES, Gileade Ferreira – Chikungunya: Aspectos Gerais do Arbovirus- *Revista Científica Multidisciplinar Núcleo do Conhecimento* – Vol. 2. Ano. 1. Maio. 2016, pp. 23-32- ISSN: 2448-0959

DONALISOL, M. R.; FREITAS, A. R. R. Chikungunya no Brasil: um desafio emergente, *Revista Brasileira de Epidemiologia*, Campinas, 2015.

DONALISIO, M. R.; FREITAS, A. R.; ZUBEN, A. P. B. V.; Arboviroses emergentes no Brasil: desafios para a clínica e implicações para a saúde pública, *Rev Saúde Pública* 2017;51:30

Elfert, Khaled Abdelmaqsoud et al. “Chikungunya Virus Infection-related Rhabdomyolysis: A Case Report.” *Cureus* vol. 11,2 e4036. 8 Feb. 2019

ESTOFOLETE, Cássia Fernanda et al . Mayaro fever in an HIV-infected patient suspected of having Chikungunya fever. *Rev. Soc. Bras. Med. Trop.*, Uberaba , v. 49, n. 5, p. 648-652, Oct. 2016

FERREIRA-SARMIENTO, Susana et al . Infección grave por el virus del Chikungunya. *Salud, Barranquilla*, Barranquilla , v. 31, n. 3, p. 631-641, Dec. 2015

GALVÃO, T. F.; PEREIRA, M. G.; Revisões sistemáticas da literatura: passos para sua elaboração, *Epidemiol. Serv. Saúde*, Brasília, 23(1):183-184, jan-mar 2014.

GIACOMIN, Natalia Torres et al . Optic neuritis secondary to chikungunya virus infection. *Rev. bras. oftalmol.*, Rio de Janeiro , v. 77, n. 4, p. 222-224, Aug. 2018

GONZALEZ-GALVAN, LM et al . Mielitis transversa asociada con infección por virus de chikunguña. *Med. interna Méx.*, Ciudad de México , v. 33, n. 1, p. 109-115, feb. 2017

HONÓRIO, N. A.; CÂMARA, D. C. P.; CALVET, G. A.; BRASIL, P. *Cad. Saúde Pública*, Chikungunya: uma arbovirose em estabelecimento e expansão no Brasil, Rio de Janeiro, 2015

LEAO, J. C. et al. Chikungunya Fever: General and oral healthcare implications, *Prof Scully Memorial Issue*, 20 August 2017

LIMA-CAMARA, Tamara Nunes. Arboviroses emergentes e novos desafios para a saúde pública no Brasil. **Rev. Saúde Pública**, São Paulo , v. 50, 36, 2016 .

LOPES, Nayara; NOZAWA, Carlos; LINHARES, Rosa Elisa Carvalho. Características gerais e epidemiologia dos arbovírus emergentes no Brasil. **Rev Pan-Amaz Saude**, Ananindeua , v. 5, n. 3, p. 55-64, set. 2014 .

LUCENA-SILVA, Norma et al . Encephalitis associated with inappropriate antidiuretic hormone secretion due to chikungunya infection in Recife, State of Pernambuco, Brazil. *Rev. Soc. Bras. Med. Trop.*, Uberaba , v. 50, n. 3, p. 417-422, June 2017

MARQUES, C. D. L. et al. Recomendações da Sociedade Brasileira de Reumatologia para diagnóstico e tratamento da febre chikungunya. Parte 1 - Diagnóstico e situações especiais, *Rev. Bras. Reumatol.* vol.57 supl.2 São Paulo 2017.

MARQUES, C. D. L. et al. Recomendações da Sociedade Brasileira de Reumatologia para diagnóstico e tratamento da febre chikungunya. Parte 2 - Tratamento, *Rev. Bras. Reumatol.* vol.57 supl.2 São Paulo 2017

MARQUES, M. A.; SÁ, F. P. A.; LUPI, O.; BRASIL, P.; RISTOW, A. V. Trombose venosa profunda e vírus chicungunha, *J. vasc. bras.* vol.16 no.1 Porto Alegre

Jan./Mar.2017

MARTINS, H. A. et al. "Chikungunya and Myositis: A Case Report in Brazil." *Journal of clinical and diagnostic research : JCDR* vol. 10,12 (2016)

Mahendradas, Padmamalini et al. "Chikungunya and the eye: a review." *Journal of ophthalmic inflammation and infection* vol. 3,1 35. 11 Feb. 2013

Mehta, Ravi et al. "The neurological complications of chikungunya virus: A systematic review." *Reviews in medical virology* vol. 28,3 (2018): e1978.

NETO, A. S. L. et al. Dengue, Zika e Chikungunya – Desafios do controle vetorial frente a ocorrência das três arboviroses – Parte I, Ver Bras Promoç Saúde, Fortaleza 29(3); 305-308, jul./set.,2016

PINHEIRO, Talys J. et al . Neurological manifestations of Chikungunya and Zika infections. **Arq. Neuro-Psiquiatr.**, São Paulo , v. 74, n. 11, p. 937-943, Nov. 2016

RAINEY, S. M. et al. Understanding the Wolbachia-mediated inhibition of arboviruses in mosquitoes: progress and challenges, *Journal of General Virology* 95: 517-530, 01 March 2014.

RESTREPO JARAMILLO, BERTA NELLY. Chikungunya virus infection. **CES Med.**, Medellín , v. 28, n. 2, p. 313-323, Dec. 2014

SAMPAIO, RF; MANCINI, MC. Estudos de revisão sistemática: um guia para síntese criteriosa da evidência científica. **Rev. bras. fisioter.**, São Carlos , v. 11, n. 1, p. 83-89, Feb. 2007 .

SANTOS, E. C. L. et al. Miocardite Aguda em Função do Vírus Chikungunya Avaliada pelo Exame de Ressonância Magnética Cardíaca, *Arq Bras Cardiol: Imagem cardiovasc.* 2018;31(1):70-71

SÁ, P. K. O. et al. Chikungunya virus infection with severe neurologic manifestations: report of four fatal cases, Rev. Soc. Bras. Med. Trop. vol.50 no.2 Uberaba Mar./Apr. 2017.

Scott S.S.O, Braga-Neto P, Pereira LP, Nóbrega PR, de Assis Aquino Gondim F, Sobreira-Neto MA, Schiavon CCM. Immunoglobulin-responsive Chikungunya encephalitis: two case reports. J Neurovirol. 2017 Aug;23(4):625-631.

TEICH, V.; ARINELLI, R.; FAHHAM, L.; *Aedes aegypti* e sociedade: o impacto econômico das arboviroses no Brasil, J Bras Econ Saúde 2017;9(3):267-276

TORCELLI, R. E. Complicaciones neurológicas del virus chikunguya y dengue, Pediátr Panamá 2017; 46 (2): 46-51.

VARGAS, C. M. Fiebre de Chikungunya: Una nueva enfermedad emergente de gran impacto en la salud pública, Rev Med Hered vol.26 no.1 Lima ene. 2015

ANEXO I – NORMAS DE SUBMISSÃO DA REVISTA



Normas gerais ([clique aqui](#))

A revista aceita artigos redigidos em Português, Inglês e Espanhol. Serão aceitos somente artigos inéditos e originais (ainda não publicados), e que não estejam em avaliação em nenhum outro periódico simultaneamente.

ARTIGOS ORIGINAIS

Máximo de 3.500 palavras, excluindo resumos, figuras e referências.

Inclui trabalhos que apresentem dados originais de descobertas relacionadas a aspectos experimentais ou de observação, voltados para investigações qualitativas ou quantitativas em áreas de interesse para a ciência geral. Inclui estudos observacionais, estudos experimentais ou quase-experimentais e avaliação de desempenho de testes. Quanto à formatação, devem seguir a estrutura convencional: **Introdução, Métodos, Resultados, Discussão, Conclusão e Referências**.

NOTA: A publicação de artigos que trazem resultados de pesquisas envolvendo seres humanos está condicionada ao cumprimento dos princípios éticos contidos e obrigatória mente deve ter autorização de um Comitê de Ética em Pesquisa (CEP).

ARTIGOS DE REVISÃO

Máximo de 3.500 palavras, excluindo resumos, figuras e referências.

Inclui trabalhos que apresentem uma síntese atualizada do conhecimento disponível sobre temas, buscando esclarecer, organizar e simplificar as abordagens.

Revisão sistemática e meta-análise: por meio de uma síntese de resultados de estudos originais, quantitativos ou qualitativos, deve objetivar responder a uma pergunta específica e de relevância. Descrever o processo e os critérios utilizados para seleção dos estudos incluídos na revisão e os procedimentos empregados na síntese dos resultados. Quanto a formatação, devem seguir a estrutura: **Introdução, Métodos, Resultados/Discussão, Considerações finais e Referências**.

Revisão narrativa/crítica: de caráter descritivo-discursivo, deve se dedicar à apresentação compreensiva e à discussão de temas de interesse científico no campo da pesquisa. Apresentar formulação de um objeto científico de interesse, argumentação lógica, crítica teórico-metodológica dos trabalhos consultados e síntese conclusiva. Quanto a formatação, devem seguir a estrutura: **Introdução, Revisão Bibliográfica, Considerações finais e Referências**.

ESTUDO DE CASO OU RELATO DE EXPERIÊNCIA

Máximo de 2.500 palavras, excluindo resumos, figuras e referências.

Inclui trabalhos que abordem questões clínicas/teóricas/técnicas/científicas, relevantes e inovadoras. O artigo deverá apresentar o problema em questão, com breve revisão da literatura sobre os aspectos teóricos em relação ao caso/experiência apresentados. O relato deverá ser sucinto, evitando-se dados redundantes ou irrelevantes. A discussão deverá contrapor dados do caso apresentado (semelhanças e diferenças) com dados da literatura. Os manuscritos submetidos a esta seção devem obedecer ao seguinte formato: **Introdução, Detalhamento do caso/ Estudo de caso, Discussão e Referências**.

Normas específicas ([clique aqui](#))

TÍTULO

O título deve ser conciso e informativo, **limitados 150 caracteres sem espaços**, em **Português, Inglês e Espanhol** com precisão e fidedignidade textual entre os três idiomas.

NOME E VÍNCULO DOS AUTORES

NOTA: PELO MENOS UM DOS AUTOR/COAUTORES ENVOLVIDO DEVE TER GRADUAÇÃO COMPLETA E O NOME DO ORIENTADOR DEVE SER INCLUÍDO COMO COAUTOR.

Incluir o nome e o último vínculo institucional dos autores do artigo escrito por extenso. O autor/coautor que cadastrar o artigo automaticamente será incluído como pessoa correspondente. O reconhecimento da autoria/coautoria deve estar baseado em contribuição substancial relacionada aos seguintes aspectos:

- Concepção e projeto ou análise e interpretação dos dados
- Redação do artigo ou revisão crítica relevante do conteúdo intelectual
- Aprovação final da versão a ser publicada.

Essas três condições devem ser integralmente atendidas por todos autor/coautor do trabalho.

NOTA: São permitidos no **máximo 15 pessoas**.

RESUMO

Limitados a 200 palavras, em Português (Resumo), Inglês (Abstract) e Espanhol (Resumen) com precisão e fidedignidade textual entre os três idiomas. Devem estar estruturados em tópicos e ser destacados em **NEGRITO**.

Para Artigo Original: **Objetivo, Métodos, Resultados e Conclusões.**

Para Revisão: **Objetivo, Métodos, Resultados (breve revisão do tema) e Considerações finais.**

Para Estudo de Caso ou Relato de Experiência: **Objetivo, Detalhamento do caso/Relato da Experiência, Considerações finais (apenas para finalizar a ideia do estudo).**

PALAVRAS-CHAVE

No **mínimo 3 e máximo 5** (Português, Inglês e Espanhol, ao final do respectivo resumo). As palavras-chave devem constar na base da Biblioteca Virtual em Saúde.

INTRODUÇÃO

Deve ser sucinta, definindo o problema estudado, sintetizando sua importância e destacando as lacunas do conhecimento que serão abordadas no artigo. Deve ser compreensível para o leitor em geral.

As siglas e abreviaturas, quando utilizadas pela primeira vez, deverão ser precedidas do seu significado por extenso. Ex.: Universidade Federal de Pernambuco (UFPE).

No último parágrafo da introdução deve conter o objetivo do estudo.

As citações de autores >>NO TEXTO<< deverão seguir os seguintes exemplos:

Início de frase

- 1 autor - Baptista JR (2002);
- 2 autores - Souza RE e Barcelos BR (2012);
- 3 ou mais autores - Porto RB et al. (1989);

o Final de frase

- 1, 2, 3 ou mais autores, subsequente (BAPTISTA JR, 2002; SOUZA RE e BARCELOS BR, 2012; PORTO RB, et al., 1989).

NOTA: OS CASOS DE CITAÇÕES DIRETAS (CÓPIA) SÃO PERMITIDOS EM ARTIGOS CIENTÍFICOS APENAS EM OCASIÕES ONDE NÃO É POSSÍVEL A TRANSCRIÇÃO DA IDEIA DO TEXTO, COMO ARTIGOS DE LEIS, NO ENTANTO, DEVEM SER REALÇADAS NO TEXTO (RECUE DE 3 CM, ENTRE ASPAS "", ITÁLICO).

Não aceitamos artigos com notas de rodapé, toda a abordagem teórica deve ser feita ao longo do texto.

MÉTODOS

Devem descrever de forma clara e sem prolixidade as fontes de dados, a população estudada, a amostragem, os critérios de seleção, procedimentos analíticos e questões éticas relacionadas à aprovação do estudo por comitê de ética em pesquisa (pesquisa com seres humanos e animais) ou autorização institucional (levantamento de dados onde não há pesquisa direta com seres humanos ou animais).

RESULTADOS

Devem se limitar a descrever os resultados encontrados, sem incluir interpretações e/ou comparações. O texto deve complementar e não repetir o que está descrito nas figuras.

Figuras

As figuras, gráficos e/ou tabelas (**máximo 6**) devem ser citados no texto ao final do parágrafo de apresentação dos dados, exemplo: (**Figura 1**), (**Gráfico 1**), (**Tabela 1**). Devem constar apenas dados imprescindíveis.

NOTA: AS MAGENS/FIGURAS/TABELAS/GRÁFICOS DEVEM POSSUIR **TÍTULO NA PARTE SUPERIOR E FONTE NA PARTE INFERIOR**. CASO NECESSÁRIO INCLUIR LEGENDA.

NOTA: Se os autores acharem conveniente podem apresentar a seção de Resultado e Discussões em uma mesma seção.

DISCUSSÃO

Deve incluir a interpretação dos autores sobre os resultados obtidos e sobre suas principais implicações, a comparação dos achados com a literatura, as limitações do estudo e eventuais indicações de caminhos para novas pesquisas.

NOTA: Se os autores acharem conveniente podem apresentar a seção de Resultado e Discussões em uma mesma seção.

CONCLUSÃO OU CONSIDERAÇÕES FINAIS

Deve ser pertinente aos dados apresentados. **Limitada a um parágrafo final.**

AGRADECIMENTOS (OPCIONAL) E FINANCIAMENTO

Menções em agradecimentos incluem instituições que de alguma forma possibilitaram a realização da pesquisa e/ou pessoas que colaboraram com o estudo, mas que não preencheram os critérios para serem co-autores. Quanto ao financiamento, a informação deverá ser fornecido o nome da agência de fomento por extenso seguido do número de concessão.

REFERÊNCIAS

Máximo de 40 - Devem incluir apenas aquelas estritamente relevantes ao tema abordado.

As referências deverão ser numeradas em ordem alfabética conforme os seguintes exemplos:

Artigos:

1 autor - JÚNIOR CC. Trabalho, educação e promoção da saúde. Revista Eletrônica Acervo Saúde, 2014; 6(2): 646-648.

2 autores - QUADRA AA, AMÂNCIO AA. A formação de recursos humanos para a saúde. Ciência e Cultura, 1978; 30(12): 1422-1426.

3 ou mais autores - BONGERS F, et al. Structure and floristic composition of the lowland rain forest of Los Tuxtlas, Mexico. Vegetatio, 1988; 74:55-80.

NOTA: Não é preciso apresentar o endereço eletrônico "Disponível em" nem a data do acesso "Acesso em".

Livros: (NOTA: tente usar apenas artigos científicos, usar livros em casos extraordinários)

CLEMENT S, SHELFORD VE. Bio-ecology: an introduction. 2nd ed. New York: J. Willey, 1966; 425p.

FORTES AB. Geografia física do Rio Grande do Sul. Porto Alegre: Globo, 1959; 393p.

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL. Faculdade de Educação. Laboratório de Ensino Superior. Planejamento e organização do ensino: um manual programado para treinamento de professor universitário. Porto Alegre: Globo; 2003; 400 p.

Teses e Dissertações

DILLENBURG LR. Estudo fitossociológico do estrato arbóreo da mata arenosa de restinga em Emboaba, RS. Dissertação (Mestrado em Botânica) – Instituto de Biociências. Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, 1986; 400 p.

Páginas da Internet: (NOTA: usar páginas da internet apenas em casos extraordinários)

POLÍTICA. 1998. In: DICIONÁRIO da língua portuguesa. Lisboa: Priberam Informática. Disponível em: <http://www.dicionario.com.br/lingua-portuguesa>. Acesso em: 8 mar. 1999.