



UNIVERSIDADE D  
COIMBRA

Sara Elisa Baptista Dias

Relatório de Estágio e Monografia intitulada “Potenciais fármacos para tratamento de infeções virais transmitidas por mosquitos do género *Aedes: Chikungunya*”, referentes a Unidade Curricular “Estágio”, sob orientação do Dr. João Rocha Quaresma e do Mestre João Luís Sousa Janela e apresentado a Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, para apreciação na prestação de provas públicas de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

Setembro de 2022



UNIVERSIDADE D  
COIMBRA

Sara Elisa Baptista Dias

Relatório de Estágio e Monografia intitulada “Potenciais fármacos para tratamento de infeções virais transmitidas por mosquitos do género *Aedes*: Chikungunya”, referentes à Unidade Curricular “Estágio”, sob orientação do Dr. João Rocha Quaresma e do Mestre João Luís Sousa Janela e apresentado à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, para apreciação na prestação de provas públicas de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

Setembro de 2022

Eu, Sara Elisa Baptista Dias, estudante do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, com o n.º 2014197321, declaro assumir toda a responsabilidade pelo conteúdo do Documento Relatório de Estágio e Monografia intitulada “Potenciais fármacos para tratamento de infeções virais transmitidas por mosquitos do género *Aedes*: Chikungunya” apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, no âmbito da unidade de Estágio Curricular.

Mais declaro que este Documento é um trabalho original e que toda e qualquer afirmação ou expressão, por mim utilizada, está referenciada na Bibliografia, segundo os critérios bibliográficos legalmente estabelecidos, salvaguardando sempre os Direitos de Autor, à exceção das minhas opiniões pessoais.

Coimbra, 9 de Setembro de 2022.



---

Sara Elisa Baptista Dias

“Learn from yesterday, live for today, hope for tomorrow.  
The important thing is not to stop questioning”

Albert Einstein

## **AGRADECIMENTOS**

Eis que chego ao fim de mais uma etapa na minha vida, não foi um percurso fácil, mas nada que uma boa dose de determinação não resolvesse. Cresci imenso a nível pessoal, profissional, aprendi que serei sempre capaz de realizar mais do que aquilo que pensara inicialmente. Trabalhar para outros, criar o próprio negócio e estudar simultaneamente foi um enorme desafio, mas foi possível devido a muita resiliência e a várias pessoas que fizeram parte deste percurso comigo. Posto isto, quero agradecer a todos os que contribuíram para esta caminhada de crescimento e aprendizagem:

Ao meu marido David Lopes, pelo seu apoio incondicional em todos os meus projetos, por acreditar em mim e nas minhas ideias, mesmo quando eu duvido delas e por me ajudar a concretizá-las.

Aos meus pais Rui Dias e Lina Baptista e à minha irmã Filipa Dias, por estarem sempre presentes nos melhores e nos piores momentos, por serem o meu porto de abrigo, uma inspiração de coragem e trabalho e pela educação que me deram.

Ao Professor João Janela, pela disponibilidade, orientação, paciência e por todo o apoio que me deu na elaboração desta monografia. Por ter sido muito compreensivo, amigo e por incentivar a fazer sempre melhor.

Ao Dr. João Quaresma por me ter acolhido na Farmácia Paiva, pela sua orientação durante o estágio, pela sua compreensão e amizade. A toda a equipa da Farmácia Paiva – Dr. António, Dra. Ana, Helena, Olinda, Paulo, Anabela, Dra. Elizabete e à Sílvia, pela simpatia, por me receberem de forma tão calorosa, pelo bom ambiente e por estarem sempre disponíveis para me esclarecer quaisquer dúvidas e me ensinarem tudo aquilo que podiam.

A todos os meus amigos, aos que Coimbra me deu e aos que me acompanham desde a infância, pela verdadeira amizade, por terem estado sempre ao meu lado mesmo quando cidades ou países nos separavam e por todas as gargalhadas que me proporcionaram. À Ana Isabel que nunca me deixou desistir deste curso, que sempre acreditou em mim e me fez acreditar, que nunca deixou que o meu cansaço me vencesse e sempre me ajudou a melhorar.

Por fim, a esta casa, à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra e a todos os professores e não docentes que partilharam a sua sabedoria com nós alunos.

# ÍNDICE

## Parte I – Relatório de Estágio em Farmácia Comunitária

### Farmácia Paiva

ABREVIATURAS.....	7
1. INTRODUÇÃO .....	9
2. FARMÁCIA PAIVA .....	10
3. ANÁLISE SWOT .....	11
3.1. Forças.....	12
3.1.1. Integração na equipa e bom ambiente de trabalho.....	12
3.1.2. Aprendizagem por fases e formação contínua.....	12
3.1.3. Localização e diversidade de utentes .....	13
3.1.4. Existência de duas versões do Sifarma .....	13
3.1.5. Contacto com vários tipos de receituário.....	14
3.2. Fraquezas.....	14
3.2.1. Desenvolvimento de manipulados.....	14
3.2.2. Inseguranças iniciais no atendimento .....	15
3.3. Oportunidades .....	15
3.3.1. Contacto com outros profissionais de saúde .....	15
3.3.2. Medicamentos esgotados / rateados .....	16
3.3.3. Medicamentos hospitalares .....	16
3.3.4. Formações em Dermocosmética.....	17
3.4. Ameaças.....	18
3.4.1. Restrições devido à pandemia pelo vírus SARS-CoV-2.....	18
3.4.2. Uso irresponsável do medicamento.....	19
3.4.3. Problemas informáticos.....	19
4. CASOS PRÁTICOS.....	20
4.1. Caso I – Reação a um produto cosmético.....	20
4.2. Caso II – Recuperação COVID-19 .....	21
4.3. Caso III – Onicomicoses .....	21
4.4. Caso IV – Efeito confinamento .....	22
4.5. Caso V – Varicela.....	22
5. CONCLUSÃO.....	23
REFERÊNCIAS.....	25

## Parte II - Monografia "Potenciais fármacos para tratamento de infeções virais transmitidas por mosquitos do género *Aedes*: Chikungunya"

ABREVIATURAS.....	27
RESUMO.....	28
ABSTRACT .....	29
1. INTRODUÇÃO .....	30
2. Estrutura e ciclo de replicação do vírus.....	30
3. Transmissão.....	33
4. Respostas imunes do hospedeiro e doença por Chikungunya .....	34

5. Diagnóstico .....	36
6. Prevenção e controlo.....	37
7. Tratamentos, possíveis alvos farmacológicos e vacinas prospetivas.....	37
7.1. Como a escolha de uma estirpe celular pode afetar o resultado .....	38
7.2. Possíveis alvos farmacológicos.....	38
7.3. Tratamentos .....	39
7.4. Possíveis compostos ou medicamentos com ação antiviral.....	39
7.5. Compostos heterocíclicos à base de Azoto .....	40
7.6. Terapia anticorpo monoclonal .....	42
7.7. Vacinas propectivas.....	43
8. Complicações endémicas futuras .....	45
9. CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	47
REFERÊNCIAS.....	49
ANEXOS.....	58

# Parte I

Relatório de Estágio em Farmácia Comunitária

**Farmácia Paiva**



## **ABREVIATURAS**

EC – Estágio Curricular

INFARMED – Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde

MICF – Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

MNSRM – Medicamento Não Sujeito a Receita Médica

MNSRMEF – Medicamento Não Sujeito a Receita Médica venda Exclusiva em Farmácia

MSRM – Medicamento Sujeito a Receita Médica

PCHCs – Produtos Cosméticos e de Higiene Corporal

SABA – Solução Antisséptica de Base Alcoólica

SNS – Serviço Nacional de Saúde

## I. INTRODUÇÃO

Faz parte do plano de estudos do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas (MICF) lecionado na Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra a realização de um estágio curricular (EC) no 5º ano para que estejamos habilitados a concluir o curso. Serve este relatório para exprimir a minha experiência de estágio em farmácia comunitária na Farmácia Paiva, entre os dias 1 de setembro de 2020 e 31 de maio de 2021. No presente documento irei analisar as forças, fraquezas, oportunidades e ameaças ao estágio e apresentar casos práticos com que me deparei e resolvi durante o estágio. O objetivo da realização de estágios é que sejam aplicados na prática os conhecimentos que adquirimos ao longo do curso, com a finalidade, de nos preparar para a vida profissional. O sector farmacêutico está presente em diversas áreas da saúde, apesar de ser possível realizar o EC em diversas áreas do medicamento como a Farmácia Hospitalar, Distribuição e Indústria Farmacêutica, escolhi executar o meu em Farmácia Comunitária.

Na área farmacêutica a relevância da farmácia comunitária é indiscutível, o farmacêutico possui um papel importantíssimo e é, muitas vezes, a primeira ligação entre o utente e os cuidados de saúde. Um dos papéis da farmácia comunitária é garantir o acesso, a adesão e a correta utilização dos medicamentos pelos cidadãos, prestando ainda cuidados de saúde que tem sido cada vez mais diversos.

Escolhi a Farmácia Paiva para concretizar o meu EC, situada no centro da cidade de Pombal, pela questão de estar próxima de casa, mas também porque a farmácia apresenta uma afluência moderada a alta, abrangendo todas as faixas etárias, apresentando uma diversidade de utentes que tornaram o estágio mais abrangente e prático.

Neste relatório será exposta a minha experiência durante o período de estágio em farmácia comunitária, a adaptação ao ambiente profissional, a aplicação dos conhecimentos adquiridos ao longo do curso e uma análise SWOT (*Strengths, Weaknesses, Opportunities and Threats – SWOT*), avaliando os pontos fortes e fracos referentes a fatores internos e oportunidades e ameaças relativas a fatores externos.

## 2. FARMÁCIA PAIVA

A Farmácia Paiva é a farmácia mais antiga da cidade de Pombal, com possivelmente mais de 100 anos, no Largo do Cardal, é uma farmácia familiar que tem vindo a passar de geração em geração na família Rocha Quaresma. Foi das primeiras farmácias a nível nacional a ter uma ajudante técnica de farmácia do sexo feminino nos seus quadros.

O diretor técnico desta farmácia é o Dr. João Rocha Quaresma e a equipa que o acompanha é constituída por mais três farmacêuticas (Dra. Ana; Dra. Elisabete e a Dra. Lília), quatro técnicos de farmácia (Anabela; Helena; Paulo e a Sílvia) e uma especialista em dermocosmética (a Olinda).

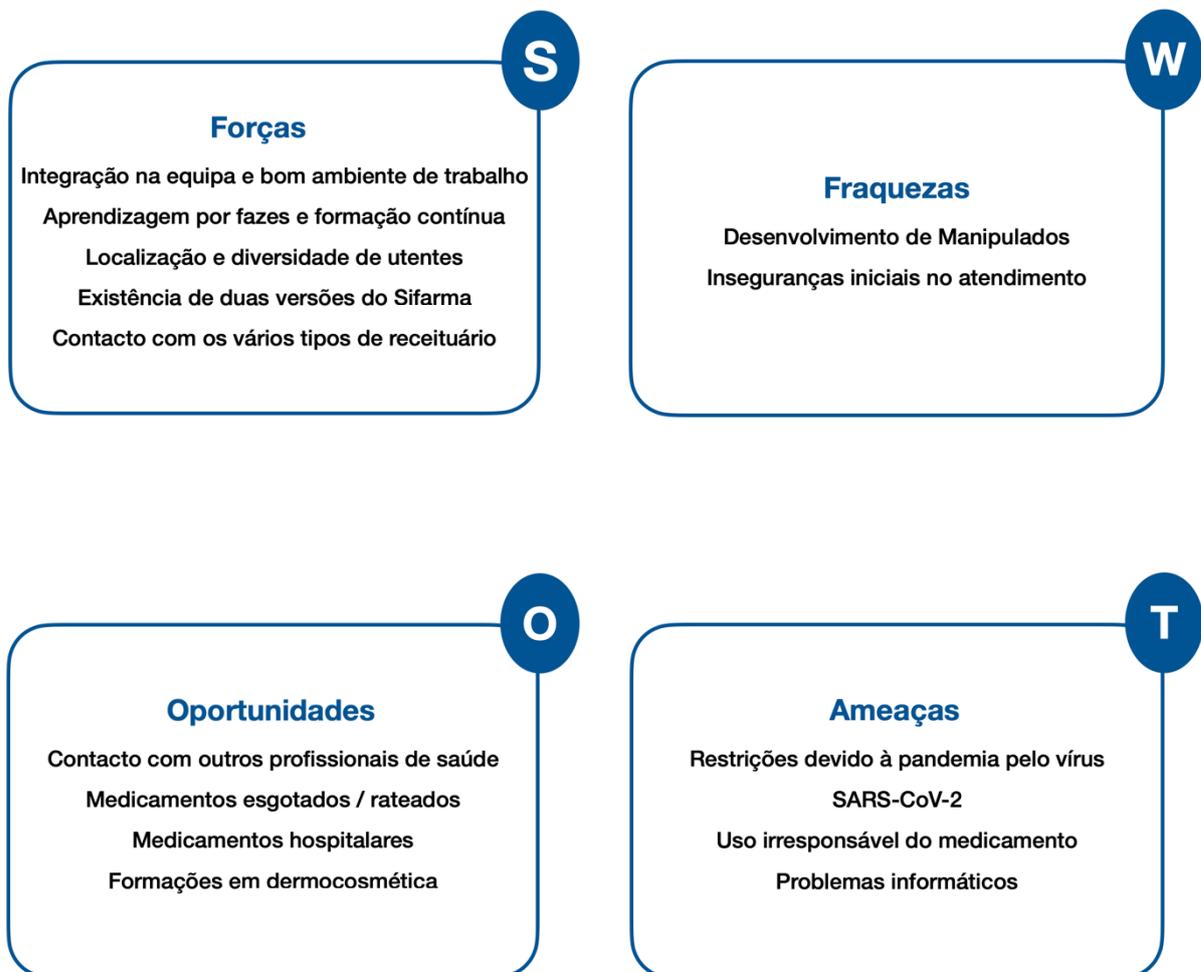
Ao entrar na farmácia o utente dispõe de uma área de atendimento onde estão vários lineares e gôndolas com produtos de dermocosmética, perfumaria, puericultura, bucodentários, bebé e mamã. Neste espaço encontram-se os balcões de atendimento e o gabinete de atendimento ao utente, onde se realizam a medição de parâmetros bioquímicos e biofísicos (medição glicémia, colesterol, índice de massa corporal (IMC), pressão arterial, aplicação de medicamentos, como os injetáveis e vacinas fora do plano nacional de vacinação, como a vacina da Gripe. No interior dos balcões de atendimento estão exposto Medicamentos Não Sujeitos a Receita Médica (MNSRM), Medicamento Não Sujeito a Receita Médica de venda Exclusiva em Farmácia (MNSRMEF), prateleiras com produtos com maior rotação consoante a época sazonal, suplementos alimentares e gavetas com Medicamentos Sujeitos a Receita Médica (MSRM) com maior saída na farmácia, testes de gravidez, pílulas do dia seguinte, emplastros, entre muitas outras coisas.

A farmácia utiliza o método *Kaizen* para se organizar, assim os responsáveis identificam os produtos que mais vendem e passam a tê-los ao “alcance da mão” do farmacêutico. Atrás dos balcões de atendimento, no *backoffice*, uma zona já não visível para os utentes, encontram-se várias gavetas ordenadas alfabeticamente pelo princípio ativo com os medicamentos mais rentáveis à farmácia, de maneira a facilitar o atendimento e torná-lo mais eficiente. Nesta área de *backoffice* é também onde se efetua a gestão de encomendas (receção e devolução). Mais distante dos balcões, numa outra divisão, encontram-se os MSRM menos rentáveis para a farmácia, os medicamentos destinados ao sistema reprodutor feminino e masculino, as pomadas, emulsões e cremes e um pequeno armazém que serve de suporte para reposição dos MSRM nas gavetas mais próximas do balcão de atendimento. O laboratório, que se encontra de acordo com as exigências da Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos

de Saúde (INFARMED), é utilizado para preparar medicamentos manipulados (MM), reconstituição de medicamentos de preparação extemporânea, como antibióticos em suspensão, armazenamento de alguns produtos químicos e para guardar material de proteção individual a utilizar pelos colaboradores. Existe ainda, um escritório onde é feita a conferência do receituário e a gestão processual da farmácia, como faturação de medicação para instituições (lares e clínicas), encomendas e organização de faturas das encomendas, bem como pagamentos.

### 3. ANÁLISE SWOT

A análise SWOT tem como objetivo avaliar, num ambiente interno, os pontos fortes e as fraquezas e, num ambiente externo, analisa onde estão as ameaças e as oportunidades (*Análise SWOT - Economias, n.d.*) deste período de estágio.



**Figura 1:** Pontos da Análise SWOT feita ao meu Estágio.

### **3.1. Forças**

#### **3.1.1. Integração na equipa e bom ambiente de trabalho**

Como mencionei anteriormente, a equipa da Farmácia Paiva é constituída por 4 farmacêuticos – incluindo o Diretor Técnico, Dr. João Quaresma – 4 técnicos de farmácia e uma especialista em dermocosmética. A Farmácia costuma receber estagiários de várias instituições de ensino, sendo o gosto em acolher alunos notório, a equipa foi bastante acolhedora e acessível desde o início. Ao longo do estágio demonstraram-se sempre disponíveis para me esclarecer qualquer dúvida e empenhados em me mostrar como solucionar as dificuldades com que me deparava.

Cada membro da equipa tinha várias funções que eram da sua responsabilidade, apesar de nem todas estas funções estarem conectadas exclusivamente com a função farmacêutica, todas estas tarefas contribuíram para melhorar a minha performance durante o estágio; ficando com uma noção mais profunda relativamente ao funcionamento de uma farmácia comunitária.

#### **3.1.2. Aprendizagem por fases e formação contínua**

O trabalho envolvido no funcionamento de uma farmácia inclui variadas partes. Na Farmácia Paiva, os estagiários são introduzidos gradualmente nas diferentes tarefas que devem vir a desempenhar, de modo a compreender o funcionamento e a importância de cada fase.

Comecei pelo *backoffice* onde aprendi a rececionar encomendas e a arrumar os vários tipos de produtos que a farmácia vende. Ao mesmo tempo foi-me familiarizando com o sistema informático *Sifarma 2000*<sup>®</sup> onde fazia a receção de encomendas, devolução de produtos, atribuía as reservas aos respetivos utentes, confirmava ou modificava prazos de validade, imprimia e etiquetava os produtos de venda livre que estariam ao alcance dos utentes na farmácia. Após dois meses de *backoffice* comecei a observar o atendimento e sempre que possível a executá-lo sob supervisão de um funcionário. Talvez por já ter trabalhado em atendimento ao público, confesso que me senti bastante à vontade ao balcão e rapidamente comecei a ser autónoma nesta função. A equipa deu-me liberdade para desempenhar esta tarefa de forma independente, continuando atentos e recetivos a ajudar-me sempre que necessário ou a fazer as devidas correções. Esta autonomia que me foi concebida contribuiu para potencializar aprendizagem e tornar a experiência do estágio mais próxima da realidade do trabalho em farmácia comunitária.

Esta estratégia de preparação faseada foi importante para a aquisição, assimilação e consolidação de conhecimentos e experiências, tornando-me capaz de desempenhar várias funções de forma autónoma e adquirir novas responsabilidades no decorrer do estágio.

### **3.1.3. Localização e diversidade de utentes**

A Farmácia Paiva localiza-se no Largo do Cardal, em Pombal, mesmo no centro da cidade, numa zona bastante movimentada e numerosa em infraestruturas de interesse público – espaços comerciais, clínicas, câmara municipal, escolas, bancos, áreas desportivas, etc. – havendo um acumular considerável de pessoas provenientes de outras zonas da cidade, bem como de aldeias pertencentes ao concelho, que são utentes nesta farmácia. Devido a estes fatores a farmácia é frequentada por um conjunto de cidadãos extremamente heterogéneo: utentes habituais, utentes de passagem, pessoas de diferentes faixas etárias desde mais crianças e jovens até utentes mais idosos, utentes com diferentes graus de literacia e poder socioeconómico.

Todos estes aspetos permitiram que eu personalizasse o meu atendimento consoante o utente que tinha perante mim. Por exemplo: utentes com menor grau de literacia tinham mais dificuldade em entender a finalidade da medicação prescrita e como tomá-la, tendo eu de adequar o meu discurso de forma que a pessoa entendesse mais facilmente a finalidade do medicamento evitando uma não adesão à terapêutica ou o uso incorreto da mesma. Por sua vez, uma parte considerável dos utentes insere-se num nível socioeconómico médio a médio-alto, estes cidadãos tem uma maior predisposição a consumir outros produtos para além dos medicamentos, como PCHCs (Produtos Cosméticos e de Higiene Corporal), suplementos alimentares e bucodentários, o que me permitiu executar diversas situações de aconselhamento cruzado. Ainda de realçar, o facto de ter atendido pessoas que não falavam português e, por isso, sempre que possível, tive de comunicar em inglês. Todos estes desafios promoveram o desenvolvimento e a estimulação das minhas capacidades de comunicação.

### **3.1.4. Existência de duas versões do Sifarma®**

O programa informático *Sifarma*® foi desenvolvido por farmacêuticos pela empresa Glintt e está presente em 90% das farmácias portuguesas (*Glintt*, n.d.), este programa serve para executar o atendimento de utentes e facilitar a gestão da farmácia.

O programa tem vindo a ser alterado de maneira a tonar-se mais intuitivo e fácil de utilizar, especialmente no módulo de atendimento. No entanto, esta nova versão do módulo de

atendimento, introduzida na farmácia durante o meu estágio, ainda tem bastantes falhas e bloqueia algumas vezes, sendo por isso uma mais-valia, o facto de se poder usar os dois sistemas em simultâneo. Realço que esta situação foi mesmo uma mais-valia para mim porque pude contactar com as duas versões e aprender a trabalhar em ambas.

Sobre este sistema operativo, é ainda de referir que possui uma componente científica que me ajudou bastante no aconselhamento no momento da dispensa de medicamentos e suplementos alimentares. O *Sifarma*<sup>®</sup> contém informações acerca da posologia, composição química, interações medicamentosas, precauções de utilização, contraindicações, entre outros pontos, que me concederam uma maior segurança no aconselhamento aquando a dispensa deste tipo de produtos.

### **3.1.5. Contacto com vários tipos de receituário**

Ao longo do meu estágio tive a oportunidade de trabalhar com variados tipos de receitas, nomeadamente: prescrição eletrónica com materialização de receita, prescrição eletrónica com desmaterialização de receita, prescrição manual prescritas no Serviço Nacional de Saúde (SNS) e também receitas manuais prescritas por médicos de seguros de saúde, como a Allianz. Este último tipo de receita é semelhante no modo de validação e dispensa ao da receita manual do SNS; contudo nestes casos tinha de anexar o plano associado à seguradora de modo que o total da despesa para o utente seja a visada pelo seguro. (receitas com complementaridade uma parte SNS, outra parte subsistema Ex. Bancários).

Durante o meu EC fui confrontada inúmeras vezes com estes diferentes tipo de receituário o que foi bastante importante e enriquecedor para ficar a conhecer os diversos regimes de comparticipação em vigor e aprender como devo atuar nestas situações.

## **3.2. Fraquezas**

### **3.2.1. Desenvolvimento de manipulados**

A Farmácia Paiva possui um laboratório que se encontra conforme as normas exigidas pelo INFARMED que é usado na preparação de MM e na pré-preparação de alguns medicamentos, como na reconstituição de medicamentos de preparação extemporânea, por exemplo: antibióticos em suspensão. Contudo, devido à reduzida prescrição deste tipo de medicamentos, este serviço é cada vez menos solicitado. A não realização de MM foi um dos pontos fracos durante o meu período de estágio. Pude fazer reconstituição de preparações

extemporâneas de antibióticos em suspensão e Solução Antisséptica de Base Alcoólica (SABA) utilizada na farmácia pela equipa e para os utentes.

Este serviço acaba por ser diferenciador na farmácia enquanto local de prestação de serviços de saúde, desta forma, considero que a execução de medicamentos manipulados constitui um elemento importante na formação de futuros farmacêuticos, sendo também uma ótima oportunidade para colocar em prática os conhecimentos obtidos nas aulas durante a realização do MICF.

### **3.2.2. Inseguranças iniciais no atendimento**

O atendimento ao balcão é um dos aspetos mais relevantes, críticos e de maior responsabilidade durante o estágio curricular. Por já ter trabalhado em atendimento ao público anteriormente e à caixa, não tive dificuldade em comunicar com os utentes ou no processo de registo. Não obstante, as pessoas recorrem à farmácia em busca de soluções para problemas de saúde menores de forma rápida e fácil e o impacto do farmacêutico não passa somente pela dispensa de medicação, mas também pelo aconselhamento e pela contribuição em gerar uma mudança aquando hábitos de saúde menos saudáveis; foi neste campo que senti maior dificuldade inicialmente. Senti dificuldade em explicar como e quando aplicar o produto e as medidas não farmacológicas que poderiam ser adotadas – por exemplo, produtos de uso oftálmico e medicamentos para o sistema reprodutor feminino como óvulos.

Outra das dificuldades com que me deparei inicialmente foi a falta de familiarização com nomes comerciais dos medicamentos, durante o MICF nós estudantes utilizamos pouco os nomes comerciais dos medicamentos; contudo, o utente, quando opta por utilizar um medicamento original tende a referir-se ao mesmo pelo nome comercial. Esta situação cria dificuldades na comunicação e torna o atendimento mais demorado do que o desejado. Ao início era acompanhada e depois fui sempre incentivada a pedir conselhos e esclarecimentos sempre que necessário. Estas dificuldades foram-se desvanecendo ao longo do estágio e ressalvo a ajuda prestada por toda a equipa e agradeço a confiança que depositaram em mim.

### **3.3. Oportunidades**

#### **3.3.1. Contacto com outros profissionais de saúde**

Como já referi anteriormente a Farmácia Paiva localiza-se no centro da cidade de Pombal onde coexistem outros tipos de estabelecimentos como clínicas dentárias, clínicas de medicina geral e outras especialidades. Consequentemente, muitos profissionais de saúde são utentes e

frequentam com frequência a farmácia tanto para consumo próprio como para comprar produtos para as suas clínicas.

Sendo assim, além do contacto com a equipa da farmácia, o EC foi uma oportunidade para relacionar-me com outros profissionais de saúde – médicos, enfermeiros e médicos dentistas – em contexto de trabalho, o que representa uma mais-valia para um farmacêutico. Também houve contacto com outros farmacêuticos e técnicos de farmácia, quando eram pedidos ou solicitados produtos de outras farmácias.

### **3.3.2. Medicamentos esgotados / rateados**

Há medicamentos que nem sempre estão disponíveis e por vezes é difícil obter os mesmos através dos armazenistas. Esta situação leva à desconfiança dos utentes relativamente ao farmacêutico e compromete a fidelização à farmácia.

A Farmácia Paiva dispõe de uma lista de rateados, tendo acesso direto a determinados medicamentos, que normalmente estariam esgotados, assim que se encontram disponíveis. Isto permitiu que fosse melhor em alguns atendimentos porque sempre que o medicamento não se encontrava disponível nós conseguíamos tê-lo rapidamente para entrega, não constituindo, esta situação, uma ameaça à atividade farmacêutica. Por exemplo, conseguimos sempre assegurar medicação crónica, como os injetáveis de Xeplion<sup>®</sup> e Trevicta<sup>®</sup>, que se encontravam na lista de rateados e quando não estavam disponíveis eram pedidos pelo método Via Verde; este método permite um pedido direto ao laboratório, assegurando que a medicação não ficava em falta para os nossos utentes. Estes casos servem para mostrar o esforço da farmácia em evitar a interrupção do tratamento devido à escassez, antecipávamos a compra dos medicamentos para no dia certo o ter disponível.

No caso de alguns medicamentos esgotados e não havendo possibilidade de entrega por parte do armazenista, surgia a oportunidade de explicar aos utentes o conceito de “medicamento genérico”, mostrando que há alternativas ao medicamento esgotado e conquistando confiança no aconselhamento farmacêutico.

### **3.3.3. Medicamentos hospitalares**

São inúmeros os doentes que se dirigem aos hospitais só para adquirir a medicação que necessitam e que não está disponível em ambulatório. Já tinha existido um projeto-piloto em Lisboa, em que a medicação hospitalar era enviada para uma farmácia próxima do utente para

facilitar o levantamento, mas com a pandemia este projeto foi acelerado e posto em prática a nível nacional.

Devido à pandemia foi finalmente possível as farmácias comunitárias dispensarem medicamentos hospitalares com toda a segurança e comodidade aos utentes, melhorando a adesão ao tratamento por parte destes devido à proximidade da farmácia comunitária. Foram vários os utentes que contactaram a Farmácia Paiva a fim de esta receber a medicação hospital para que lhes fosse possível levantar. Assim sendo, com o objetivo de melhorar os serviços aos utentes, a Farmácia Paiva aderiu à dispensa de medicamentos hospitalares via linha SAFE (Linha de assistência Farmacêutica) assinando um protocolo com os Hospitais da Universidade de Coimbra e recebendo medicação através de uma transportadora certificada, de modo a assegurar as boas práticas de distribuição. No final do processo, regista-se no *Sifarma*<sup>®</sup> Clínico e dispensa-se o medicamento ao doente, garantindo as boas práticas de farmácia em toda a cadeia do medicamento bem como todo o aconselhamento e adesão à terapêutica.

Contactar com esta situação foi uma excelente oportunidade enquanto aprendiz, uma vez que, pude familiarizar-me com alguma medicação exclusivamente hospitalar e aprender a registar este tipo de produtos no *Sifarma*<sup>®</sup> Clínico.

#### **3.3.4. Formações em Dermocosmética**

No meu ponto de vista, um dos pontos fortes da Farmácia Paiva é o aconselhamento de dermofarmácia e cosmética. A farmácia dispõe de uma funcionária especialista nesta área que dada a sua formação aconselha os utentes da melhor forma, trata de agendar as visitas das conselheiras das marcas e de comunicar as campanhas em vigor, garantindo a satisfação e fidelidade de muitos utentes. Foi uma oportunidade para mim observar e interagir em vários casos práticos, como problemas de acne em diferentes faixas etárias, rosácea, alopecia e aprender a dar respostas às questões que os utentes me pudessem colocar.

As funcionárias ajudaram-me a criar uma conta na plataforma Cosmética Ativa onde pude realizar várias formações e *webinars* de diferentes marcas. Aprendi a função e a finalidade de diversos ingredientes, como utilizar diversos tipos de produtos e em que situações os devo aconselhar, diferenças entre protetores solares, entre tratamentos anti idade, quais os produtos mais apropriados para os diferentes tipos de acne consoante o tipo de pele e faixa etária e o porquê de alguns ingredientes, como o Retinol, deverem ser sazonais.

Além das formações *online*, pude tirar dúvidas com representantes das marcas e observar casos práticos de aconselhamento. Algumas marcas dispõem de conselheiras de beleza e em dias previamente acordados, a conselheira está presente na farmácia, onde aconselha aos utentes produtos da linha que promove e realiza pequenos tratamentos de beleza. Os utentes são contactados previamente para poderem agendar o seu aconselhamento com a conselheira, o objetivo é proporcionar um momento agradável ao utente onde ele pode esclarecer dúvidas e ficar a conhecer melhor a marca. Acho estes dias bastante importantes para a dermocosmética na farmácia, é uma maneira de dinamizar e aumentar a fidelização de utentes.

Também os funcionários tiram imenso partido destes dias, podendo tirar dúvidas sobre alguns produtos, aprofundar os seus conhecimentos, observar o aconselhamento da conselheira perante um caso prático e, por vezes, conhecer novos produtos que entrarão na linha cosmética.

### **3.4. Ameaças**

#### **3.4.1. Restrições devido à pandemia pelo vírus SARS-CoV-2**

Em Dezembro de 2019 foi identificado, na cidade de Wuhan na China, um novo coronavírus: *Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2* (SARS-CoV-2). Este vírus causa a doença COVID-19, que tem como sintomatologia mais frequente febre, tosse, dificuldades respiratórias, perde de olfato e ou paladar, dores musculares e cansaço. Apesar de os primeiros casos terem ocorrido na China, o número de casos aumentou exponencialmente por todo o Mundo, sendo o agente causador da pandemia mundial com a qual ainda estamos a lidar atualmente.

Posto isto, o Governo português viu-se obrigado a declarar estado de emergência e o modo de funcionamento do país sofreu alterações profundas. As farmácias não encerraram, mas o seu funcionamento sofreu alterações, como por exemplo, o uso de máscara obrigatório, um limite do número de pessoas dentro do espaço, um distanciamento entre balcões de atendimento, entre a equipa técnica e o utente e a colocação de separadores de acrílico.

Com estas restrições a comunicação com os utentes foi diminuída e, ao início, serviços temporariamente suspensos (como a medição da glicémia ou colesterol) e, por isso, não realizei a medição de tantos parâmetros bioquímicos como seria esperado. Além disto, as pessoas tiveram receio de se deslocarem até à farmácia, o que levou a uma diminuição de atendimentos e, por consequente, menos ocasiões de aconselhamento ao doente.

Contudo, após os meses mais críticos da situação pandémica no nosso país e com o desconfinamento, esta situação veio a melhorar e trouxe-me a oportunidade de lidar com situações novas e melhorar o meu aconselhamento em certas áreas. Foi possível aconselhar utentes que recuperaram da doença COVID-19 mas ficaram com algumas sequelas leves, como dores musculares, câibras, tosse crónica. Ou utentes que devido ao confinamento passaram a sofrer de insónias, dificuldade em adormecer, aumento de peso, falta de vitamina D e ansiedade.

### **3.4.2. Uso irresponsável do medicamento**

Durante o meu estágio em FC foram várias as vezes que diversos utentes tentaram adquirir MSRM, como benzodiazepinas, antidepressivos ou antibióticos, sem a respetiva prescrição médica. Os utentes tentavam-se justificar com o facto de serem de toma crónica ou pela dificuldade na aquisição de receita devido à pandemia. A exigência da prescrição médica não era bem compreendida por todos os utentes, que muitas vezes pediam para falar com outro funcionário, não confiando na informação dada por mim como estagiária. Quando situações destas aconteceram os meus colegas foram sempre bastante compreensivos e prestáveis, explicando sempre ao utente, que tal como a estagiária informara, era exigida a receita médica.

Nos dias de hoje, vê-se o medicamento como um simples produto ou bem de consumo, havendo uma banalização do seu uso, sendo esta má utilização e irresponsabilidade no uso do medicamento, uma ameaça à atividade farmacêutica. Procurei sempre tentar ser o mais informativa possível, explicando aos utentes os riscos da automedicação.

O utente vem cada vez mais informado, devido à facilidade com que pode aceder à informação através de motores de busca na internet ou a partilhas nas redes sociais. No entanto, nem sempre esta informação está correta e acabam por ser bombardeados com fontes de informação pouco fidedignas. O papel do farmacêutico neste domínio é fundamental, nós farmacêuticos, temos o dever de atuar procurando aconselhar e informar os utentes da forma mais correta cientificamente; uma das razões pela qual a formação contínua do farmacêutico é tão importante.

### **3.4.3. Problemas informáticos**

Na Farmácia Paiva tive a oportunidade de aprender a trabalhar com dois programas *Sifarma*<sup>®</sup>, o *Sifarma 2000*<sup>®</sup> e uma nova versão do mesmo *Sifarma*<sup>®</sup>. Ocasionalmente o novo *Sifarma*<sup>®</sup> sofre erros que não podem ser resolvidos pela farmácia, sendo necessário contactar

a assistência da Glintt via telefone para que acedam remotamente ao computador da farmácia a fim de solucionar o problema.

Estes erros podem requerer a repetição da venda, a impossibilidade da mesma ou ter de recorrer ao sistema *Sifarma*<sup>®</sup> mais antigo e repetir tudo novamente. Apesar de achar a nova versão mais intuitiva e fácil de utilizar tenho de admitir que o facto de esta bloquear algumas vezes me deixou um pouco nervosa durante o atendimento, o que transmite insegurança para o utente e faz com que prolongue o seu atendimento. Apesar de estes erros informáticos não serem responsabilidade da farmácia, este tipo de situações causa inconvenientes para o utente podendo prejudicar a sua opinião para com a farmácia, principalmente se se tratar de um utente não fidelizado.

## **4. CASOS PRÁTICOS**

### **4.1. Caso I – Reação a um produto cosmético**

Uma senhora quis adquirir um sérum antioxidante da marca *SkinCeutical*<sup>®</sup>, ainda não utilizava a marca, mas pediu um em específico. Posteriormente, noutra ida à farmácia mencionou que o filho tinha encontrado exatamente o mesmo o produto numa loja *online* a um preço mais acessível e que não compreendia a diferença de preços.

Mais tarde a senhora voltou queixosa e apresentava uma grande reação no rosto, este estava bastante vermelho, com lesões na pele e ela mencionou que tinha comichão. Entrámos logo em contacto com a marca que disponibilizou um dermatologista, facilitámos o contacto com a utente para que o médico avaliasse a situação. Efetuámos imediatamente a troca do antioxidante por outros produtos da marca aconselhados pelo dermatologista, sem qualquer custo adicional. A marca responsabilizou-se pela situação, recolheu o antioxidante que causou desconforto à senhora e repôs à farmácia os produtos que foram cedidos. A reação passou, a pele acalmou e a utente vê os resultados pretendidos a surgir. A senhora é agora cliente regular da farmácia, continua a utilizar a marca *SkinCeuticals*<sup>®</sup>, já usufruiu de várias promoções, de aconselhamento e tratamento personalizado num dos dias em que a conselheira de beleza da marca esteve presente.

Um caso que demonstra que não é por um produto funcionar com uma pessoa que irá atuar da mesma maneira noutra, isto porque, a senhora queria experimentar o antioxidante por ser o mesmo que uma conhecida utiliza. Se a senhora tivesse procurado ajuda na loja *online* onde adquiriu o produto muito dificilmente iria ver a sua situação a ser acompanhada e

acabaria por desistir de utilizar a marca. O nosso papel de farmacêuticos nestes casos é imprescindível, devemos colocar várias questões ao utente e tentar perceber porque quer determinado produto, uma vez que ainda não o utiliza; após recolher o máximo de informação, temos de esclarecer a pessoa do porquê daquele produto em específico não ser o mais adequado para ela e aconselhar o melhor tratamento. Advertir os nossos utentes e transmitir confiança no aconselhamento faz com que eles confiem em nós e fiquem satisfeitos com a farmácia, sabendo que podem recorrer ao seu farmacêutico sempre que necessário.

#### **4.2. Caso II – Recuperação COVID-19**

Um senhor com 58 anos obeso e hipertenso dirige-se à farmácia dois meses após ter estado doente com COVID-19, explica que teve febre, dores musculares, tosse e dificuldades respiratórias; esteve internado 12 dias no Hospital dos Covões a oxigénio, medicação intravenosa para a febre, dexametasona, o antiviral Remdesivir® durante 5 dias e continuou a tomar amlodipina + olmesartan medoxilo (5+20 mg).

O utente explica que continua a sentir-se cansado no dia a dia, que sente as pernas cansadas mencionando ter dores musculares na zona dos gêmeos, principalmente ao final do dia e que nalguns dias a tensão está descontrolada, contudo após questionar os valores percebi que a tensão estava controlada e que ele se referia a diferenças entre 120/75 e 130/80 mmHg. Perguntei-lhe se já tinha falado com a médica de família e ele respondeu que sim, que ela lhe ajustara a medicação para a hipertensão. O utente voltou a realçar que o que o incomodava era as pernas cansadas ao final do dia, que era gerente de uma loja e passava o dia de pé e a carregar mercadoria. Face a esta sintomatologia e com a ajuda do Dr. João, optei por lhe dispensar Diosven Forte®, um suplemento alimentar que combina bioflavonóides (diosmina e hesperidina) enriquecido com magnésio e vitamina B6. O senhor levou ainda uma bisnaga de Moviplus Gel®, um gel com efeito refrescante para massajar nas pernas ao final do dia. No final, alertei que se continuasse com a sintomatologia ou esta agravasse que devia falar com o médico.

#### **4.3. Caso III – Onicomicoses**

Uma utente do sexo feminino, com cerca de 40 anos, dirigiu-se à Farmácia Paiva e pediu um produto para os fungos das unhas dos pés, mencionando que já tinha usado alguns diferentes e apesar de melhorar a unha voltava sempre a ficar com mau aspeto; após ter-lhe pedido para ver a unha, fui buscar Amorolfina Schollmed®. Expliquei à senhora como devia aplicar o produto e reforcei bastante as medidas não farmacológicas, ou seja, expliquei-lhe que

apesar do aspeto da unha começar a melhorar a senhora não deve deixar de utilizar o produto, deve continuar o tratamento porque o fungo encontra-se por baixo da unha e têm de dar tempo para a unha crescer. Para completar o aconselhamento, mencionei que deve secar bem a zona após o banho, não deve utilizar verniz de gel e usar sapatos abertos sempre que possível ou quando está em casa.

#### **4.4. Caso IV – Efeito confinamento**

Devido à pandemia mundial por SARS-CoV-2 o confinamento em casa foi obrigatório e milhões de pessoas em todo o Mundo passaram a praticar teletrabalho. Contudo, se para uns foi uma experiência positiva e passou a fazer parte da política de muitas empresas para muitas outras pessoas foi um período complicado.

Um senhor de 42 anos foi buscar a medicação habitual para a mãe idosa e depois acrescentou que ele tinha bastante dificuldade em adormecer, que precisava de algo para esta situação e também para os olhos secos e cansados por causa do computador. Questionei-o relativamente à duração dos sintomas, o qual me respondeu que se tratava de uma situação recente (cerca de 3 semanas) mas que parecia estar a agravar. Continuei a fazer perguntas e apercebi-me que esta situação se devia ao facto de estar em teletrabalho em casa e já não ter uma rotina diária definida.

Face a esta sintomatologia, optei por lhe dispensar um medicamento com melatonina, por se tratar de uma hormona presente no nosso organismo que é responsável por induzir o sono. E umas gotas para os olhos para os hidratar e lubrificar, a fim de aliviar a secura e a fadiga ocular; optei por um colírio que contém ácido hialurónico (agente lubrificante e hidratante) e actinoquinol (agente que atua como filtro UV). Além disto, mencionei medidas não farmacológicas, como levantar-se e alongar depois de várias horas a trabalhar ao computador, olhar para o longe pela janela para os olhos descansarem, não utilizar dispositivos eletrónicos 1 hora antes de se deitar, como o a televisão ou o telemóvel, evitar fazer sesta durante o dia, deitar e levantar sempre à mesma hora e praticar atividades que induzam o sono, como ler.

#### **4.5. Caso V – Varicela**

Uma utente desloca-se à farmácia com a filha de 4 anos, tinham acabado de sair do médico e a menina tinha sido diagnosticada com Varicela. Apresentava erupções generalizadas por todo o corpo, febre e muito prurido. Segundo a utente, o médico disse-lhe para continuar com a medicação que a já estava a fazer para a febre e pedir um creme na farmácia que ajudasse

a acalmar a pele. Comecei por questionar a mãe sobre qual a medicação que a menina estava a fazer, a qual respondeu, que já tinha dado ibuprofeno 20 mg/mL à 8h e paracetamol 40 mg/mL à mais ou menos 4h para a febre e que colocou eosina nas erupções para ajudar a secarem. A mãe foi questionada em relação ao peso da criança de modo a averiguarmos se era necessário ajustar as doses de ibuprofeno e paracetamol. As doses foram ajustadas, dado a criança ter um peso superior comparativamente à última vez que tinha sido prescrito esta medicação.

Aconselhei-lhe a aplicar por todo o corpo da menina o gel da marca comercial Uriage Pruriced Gel® com calamina que acalma eficazmente o prurido. Além do gel, recomendei à senhora a aplicação de Cicaplast Baume® da marca La Roche Posay®, para acelerar a cicatrização das lesões cutâneas. Como medidas não farmacológicas, foi recomendado banhos de água tépida e que as unhas da menina fossem cortadas para evitar que ela coçasse as erupções cutâneas, o que poderá levar a infeções secundárias por bactérias. Foi ainda transmitido à mãe que, sendo a Varicela uma doença causada por um vírus e contagiosa, a menina não devia estar em contacto com pessoas de maior risco, por exemplo, adultos ou idosos que nunca contrariam a doença, a fim de minimizar o risco de transmissão a essas pessoas.

## **5. CONCLUSÃO**

Considero que a minha experiência de estágio na Farmácia Paiva foi bastante positiva e enriquecedora, que contribuiu para a aprendizagem de novos conceitos e para a consolidação dos conhecimentos aprendidos ao longo do curso. O conhecimento científico adquirido no MICF é muito amplo, o que nos torna multivalentes capazes de aprofundar conhecimentos nas diversas áreas ligadas ao setor farmacêutico, daí a importância de estágios, como este, para percebermos o que nos espera no mercado trabalho. Claro que ainda tenho muito para aprender, caso venha a trabalhar em farmácia comunitária, o meu desempenho ainda poderá melhorar bastante e irei adquirir mais experiência ao lidar com diferentes obstáculos.

Já trabalhei com vendas e atendimento direto ao público noutras áreas, mas neste estágio percebi o papel fulcral do farmacêutico na sociedade e a importância da Farmácia Comunitária na saúde pública. Há descobertas e inovações constantes em todas as áreas e o setor da saúde não é exceção, o farmacêutico deve estar em constante desenvolvimento profissional, deve realizar formações e manter-se atualizado técnica e cientificamente, com o objetivo de melhorar o seu aconselhamento e acompanhamento ao doente com maior rigor e eficácia, quer na explicação de medidas farmacológica e não farmacológicas ou pela indicação de

MNSRM. Colaborei e observei uma equipa que é bastante competente, profissional, que se preocupa com o bem-estar dos seus utentes e todos me transmitiram a importância destes valores.

Para finalizar este relatório gostaria de agradecer, novamente, à equipa da Farmácia Paiva por todos os momentos que me proporcionaram, a nível pessoal e profissional, que garantiu que eu tivesse uma formação bastante abrangente e diversificada, pela forma como me integraram, pelo apoio e pela disponibilidade, a todos o meu sincero obrigada!

## REFERÊNCIAS

**ECONOMIAS - Análise SWOT:** o que é e para que serve? [Acedido a 31 de agosto 2021].

Disponível em: <https://www.economias.pt/analise-swot-o-que-e-e-para-que-serve/>

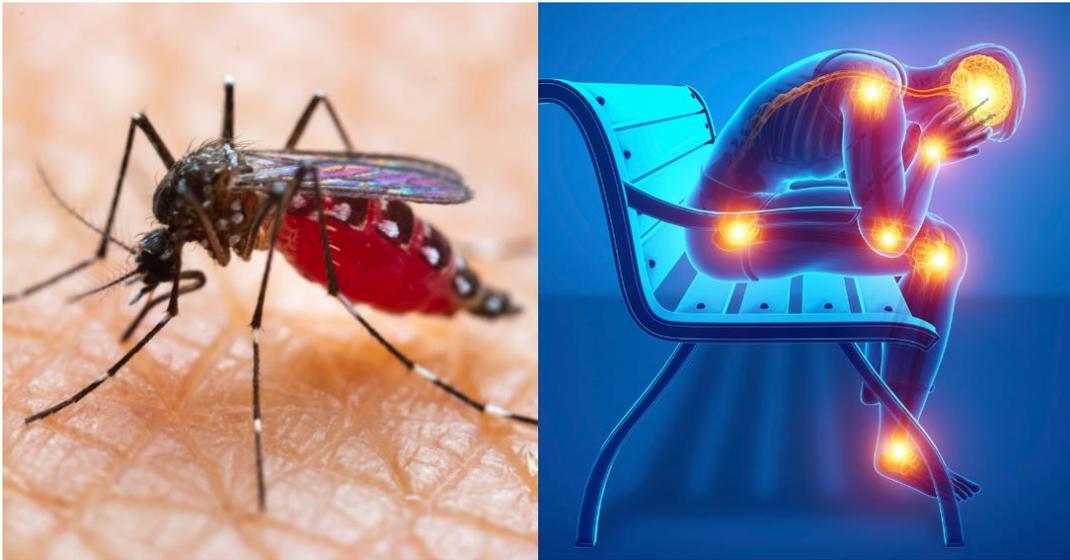
**GLINTT - Sifarma.** (2016). [Acedido a 31 de agosto 2021]. Disponível em:

<https://www.glintt.com/pt/o-que-fazemos/ofertas/SoftwareSolutions/Paginas/Sifarma.aspx>

# Parte II

## Monografia

**“Potenciais fármacos para tratamento de infecções virais transmitidas por mosquitos do género *Aedes*: Chikungunya”**



## **ABREVIATURAS**

AINEs – Anti-inflamatório Não Esteroide

BHK-21 – Células Renais de Hamster Bebé

INF – Interferões

MAbs – Anticorpos monoclonais anti-Chikungunya

mRNA – (RNA mensageiro)

RNA – Ácido Ribonucleico

Vero – Células Renais de Macaco Verde Africano

## RESUMO

Chikungunya é uma doença infecciosa causada pelo vírus Chikungunya que pertence à família *Togaviridae* e ao género *Alphavirus*. Este vírus faz parte dos arbovírus, ou seja, é transmitido por mosquitos, vetores artrópodes hematófagos infetados. Sendo o mosquito do género *Aedes* o vetor principal.

O vírus Chikungunya foi isolado pela primeira vez em 1952-1953 na Tanzânia. A palavra Chikungunya significa “aquele que se curva” associado à postura contorcida das pessoas infetadas, afetadas pelas dores articulares intensas. Os sintomas em indivíduos infetados normalmente são leves e a infeção pode não ser diagnosticada corretamente, uma vez que os sintomas são semelhantes aos de outros arbovírus. A maioria dos pacientes desenvolve poliartralgia grave e muitas vezes debilitante. A artralgia pode permanecer por semanas, meses ou até anos. O facto de estes sintomas poderem desenvolver uma doença crónica a nível articular é uma das razões por que se tem investigado e tentado desenvolver fármacos e moléculas eficazes para evitar a propagação de Chikungunya e os seus efeitos.

As principais medidas de prevenção da infeção incluem precauções de proteção pessoal, como o uso de repelentes de insetos e o uso de roupas que minimizem a exposição da pele, e o controlo de vetores, como combater os reservatórios de água parada onde os mosquitos, normalmente, põem ovos e se desenvolvem, bem como o uso de inseticidas e agentes de controlo biológico. Neste momento, não há terapêutica específica ou vacina aprovada. No entanto, há vários estudos e estratégias a serem criadas para que seja possível desenvolver uma vacina de forma a prevenir a infeção por Chikungunya, uma vez que até agora, a prevenção passa por evitar a picada pelo mosquito infetado.

A infeção por Chikungunya confere imunidade ao longo da vida, assim, o uso de anticorpos monoclonais pode oferecer uma solução profilática ou até terapêutica no controlo da infeção ou da doença. Ainda assim, a melhor estratégia para evitar a propagação de Chikungunya passará pelo desenvolvimento de uma vacina eficaz, uma vez que, a vacinação implementada nas áreas mais afetadas diminuirá o risco de epidemias.

O objetivo desta monografia é observar a evolução do conhecimento sobre o vírus Chikungunya, abordar os meios de transmissão e de infeção, adquirir novos conhecimentos sobre o vírus e perspetivar medidas preventivas e farmacológicas em estudo.

**Palavras-chave:** vírus Chikungunya; mosquitos *Aedes*; poliartralgia; anticorpos; vacina.

## **ABSTRACT**

Chikungunya is an infectious disease caused by the Chikungunya virus that belongs to the *Togaviridae* family and the *Alphavirus* genus. This virus is part of the arboviruses, it is transmitted by mosquitoes, infected hematophagous arthropod vectors. The main vector is the *Aedes* mosquito.

The Chikungunya virus was first isolated in 1952-1953 in Tanzania. The word Chikungunya means “one who bends over” associated with the contorted posture of infected people, affected by intense joint pain. Symptoms in infected individuals are usually mild and the infection may not be diagnosed correctly as the symptoms are similar to other arboviruses. Most patients develop severe and often debilitating polyarthralgia. Arthralgia can last for weeks, months, or even years. The fact that these symptoms can lead to a chronic disease at the joint level is one of the reasons why we have investigated and tried to develop effective drugs and molecules, in addition to adequate prevention and control measures to prevent the spread of Chikungunya and its effects.

Key infection prevention measures include personal protection precautions, such as using insect repellents and wearing clothing that minimizes skin exposure, and vector control, such as tackling stagnant water reservoirs where mosquitoes normally live, lay eggs and develop, as well as the use of insecticides and biological control agents.

At this time, there is no specific therapy or anti-Chikungunya vaccine approved. However, there are several studies and strategies to be created so that it is possible to develop an anti-Chikungunya vaccine, but at the moment, infection prevention involves avoiding the bite of the infected mosquito.

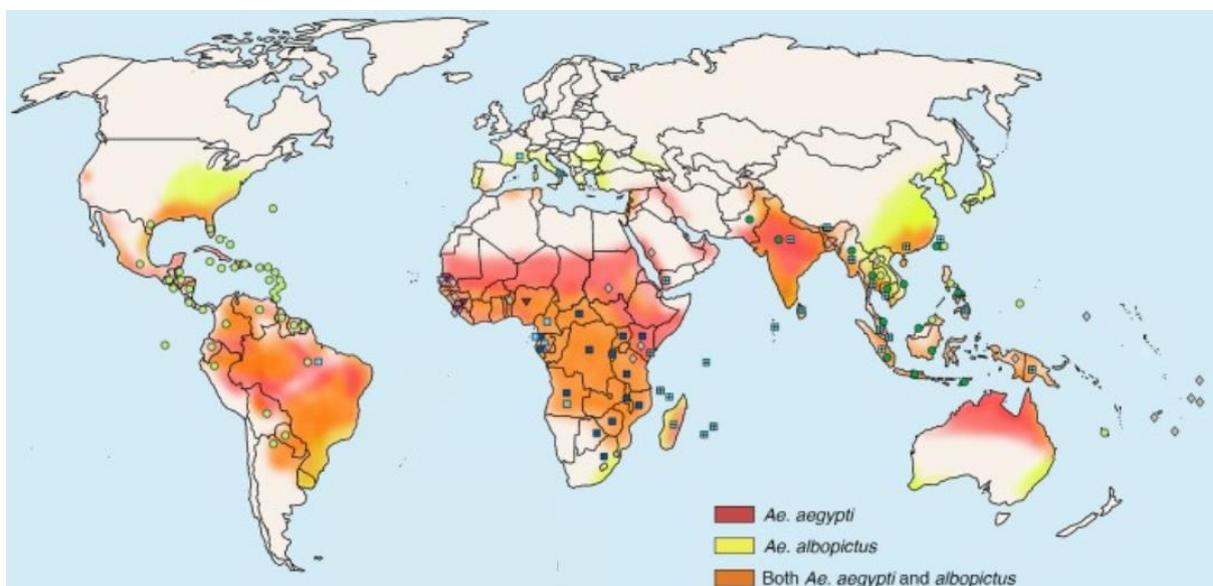
Chikungunya infection confers lifelong immunity, so the use of monoclonal antibodies can offer a prophylactic or even therapeutic solution in the control of infection or disease. Still, the best strategy to prevent the spread of Chikungunya will be the development of an effective vaccine, since vaccination implemented in the most affected areas will reduce the risk of epidemics.

The objective of this monograph is to observe the evolution of knowledge about the Chikungunya virus, address the means of transmission and infection, acquire new knowledge about the virus and envisage preventive and pharmacological measures under study.

**Keywords:** Chikungunya virus; *Aedes* mosquitoes; polyarthralgia; antibodies; vaccine.

## I. INTRODUÇÃO

Chikungunya é uma doença viral causada pelo vírus Chikungunya e é transmitida entre humanos pela picada de um mosquito infetado. Causa uma doença inflamatória musculoesquelética, caracterizada por febre, dor poliarticular, mialgia, erupções cutâneas e dor de cabeça (L. A. Silva & Dermody, 2017). O vírus é disseminado pelo mesmo mosquito que transmite o Dengue, a fêmea da espécie *Aedes aegypti*, podendo também ser transmitido pela espécie *Aedes albopictus* (WHO - Chikungunya, n.d.). O vírus Chikungunya faz parte dos arbovírus, ou seja, vírus transmitidos por vetores artrópodes hematófagos infetados. É um vírus de RNA de cadeia simples, pertence à família *Togaviridae* e ao género *Alphavirus* e foi isolado pela primeira vez em 1952-1953 na Tanzânia (Weaver et al., 2012a).



**Figura 1- Distribuição geográfica do vírus Chikungunya e os seus vetores primários *Ae. Aegypti* e *Ae. Albopictus* (Adaptado de Silva & Dermody, 2017).**

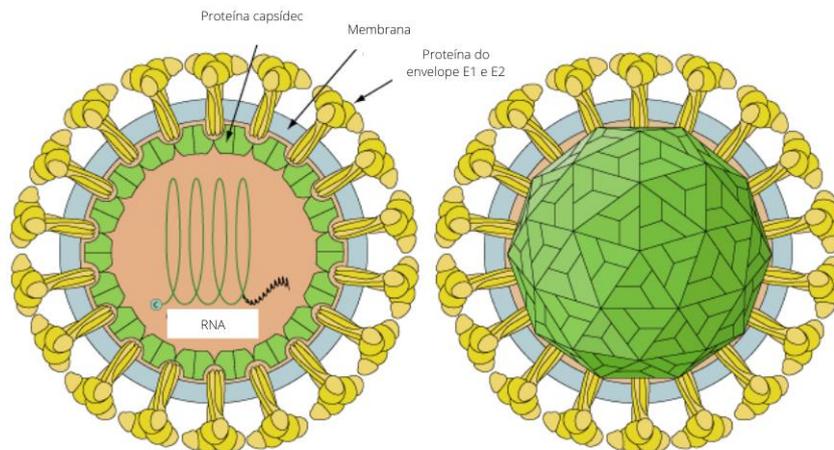
Atualmente, o vírus está distribuído geograficamente em mais de 60 países, permanecendo endêmico em África, na Índia e em vários países do Sudoeste Asiático, bem como na América do Sul, conforme ilustra a Figura 1 (Mathew et al., 2017). Esta elevada distribuição pelo Mundo deve-se, principalmente, à prevalência do vetor e à sua eficiência em transmitir o vírus. Outros fatores importantes e que contribuem para a distribuição são o desenvolvimento urbano e a facilidade de deslocamento de indivíduos infetados pelo planeta, devido à globalização e à modernização dos transportes (Wahid et al., 2017).

## 2. Estrutura e ciclo de replicação do vírus

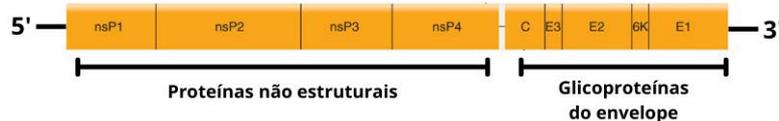
O vírus Chikungunya é um arbovírus pertencente à família *Togaviridae* e ao género *Alphavirus*, é um vírus pequeno, aproximadamente 70 nm de diâmetro, envelopado, com

estrutura icosaédrica. O seu genoma consiste numa cadeia de RNA simples com polaridade positiva de 11,8 kb, é constituído por duas regiões não codificantes (5' e 3'). Quando traduzido, codifica duas poliproteínas que quando clivadas dão origem a quatro proteínas não estruturais (nsP1-4) na extremidade 5' e a três proteínas estruturais (E1, E2 e C) na extremidade 3'. O virião é formado por um envelope de bicada de lipídica, embutidas no envelope viral estão duas glicoproteínas transmembranares E1 e E2 dispostas em trímeros formando uma rede icosaédrica e a proteína do capsídeo C (Voss *et al.*, 2010).

#### A - Estrutura do virião



#### B - Organização do genoma

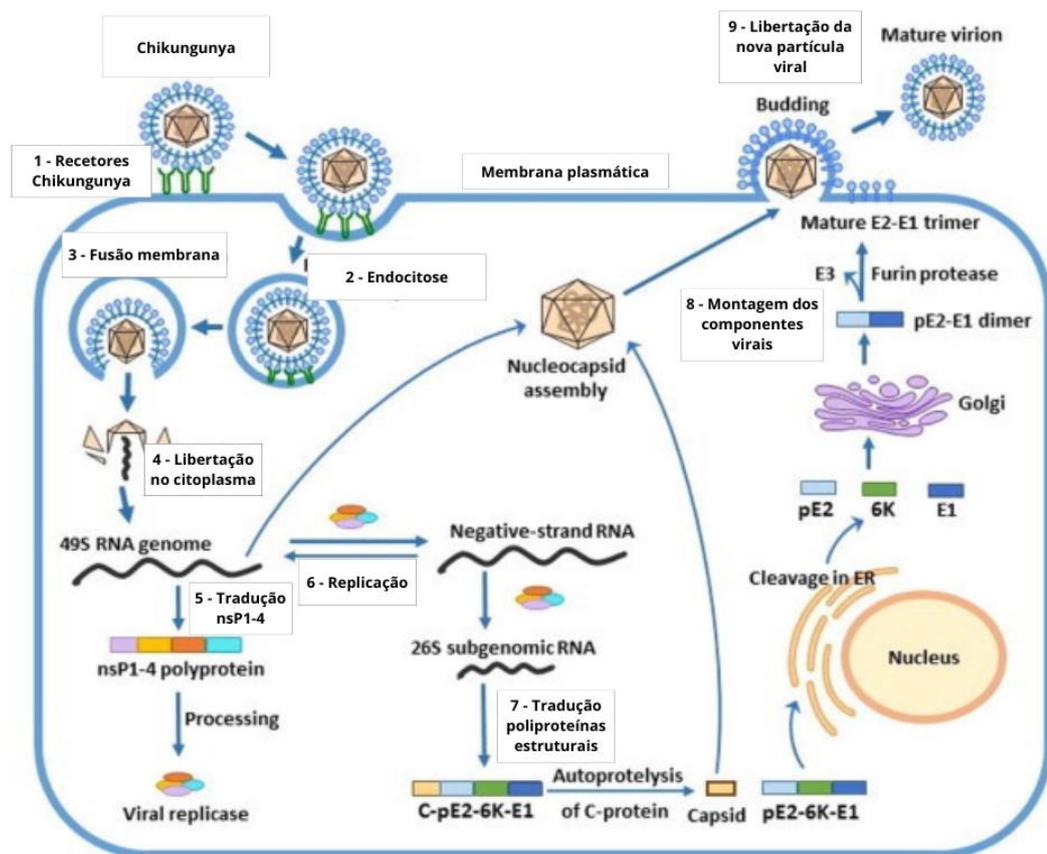


**Figura 2 - Representação da estrutura conformacional e genética do vírus Chikungunya.** A imagem (A) mostra a estrutura icosaédrica, a qual é composta por três proteínas estruturais, as proteínas do envelope (E1 e E2) e a proteína do capsídeo (C). A imagem (B) mostra a organização do genoma viral, incluindo as proteínas não estruturais de 1 a 4 (nsP1-nsP4) e as proteínas estruturais (E1, E2 e C) (Adaptado (*Alphavirus ~ ViralZone*, n.d.) e (Weaver *et al.*, 2012c)).

De uma forma geral a replicação do vírus Chikungunya é comparável à de outros *Alphavirus*, replicando-se em muitas células de vertebrados e invertebrados. O ciclo de replicação envolve a adsorção na célula hospedeira, a qual ocorre com a interação da glicoproteína E2, esta liga-se a recetores específicos expressos na superfície das células alvo, entrando na célula hospedeira através de endocitose mediada. De seguida, o meio ácido no interior do endossoma desencadeia a fusão do envelope viral com a membrana endossomal, levando à libertação do genoma viral no citoplasma. Isto porque, a glicoproteína E1 contém um peptídeo de fusão, que quando exposto à acidez, dissocia-se de E2 e inicia a fusão da membrana

permitindo a libertação do material genético no citoplasma do hospedeiro, levando à infeção (van Duijl-Richter *et al.*, 2015).

Em seguida, dois precursores de proteínas não estruturais são traduzidos a partir de mRNA (RNA mensageiro) viral e clivados, resultando nas proteínas não estruturais (nsP1-nsP4), as quais apresentam as seguintes funções: nsP1 está envolvida na síntese da fita negativa do RNA viral; nsP2 exibe atividades de RNA helicase, trifosfatase, proteinase e está associada ao desligamento da transcrição na célula hospedeira; nsP3 faz parte da replicase e nsP4 é a RNA polimerase viral (Schwartz & Albert, 2010).



**Figura 3 - Esquema representativo do ciclo de replicação do vírus Chikungunya** (Adaptado (Abdelnabi *et al.*, 2015)). Chikungunya entra na célula por endocitose mediada após a ligação da proteína E2 a receptores específicos da célula alvo (1 e 2). O ambiente ácido no interior do endossoma desencadeia a fusão do envelope viral com a membrana levando à libertação do genoma viral no citoplasma (3 e 4). O RNA é traduzido em proteínas virais não estruturais (nsP1-nsP4) (5). Após o processamento, o complexo de proteínas não estruturais participa na replicação viral, que catalisa a síntese de uma cadeia de RNA (26S) (6). O RNA (26S) é traduzido para produzir poliproteínas estruturais (C, E2, 6K e E1) (7). Estas glicoproteínas geradas no retículo endoplasmático, formam complexos de heterodímeros que migram para a membrana celular através do complexo de Golgi. No final, a partícula madura é libertada através da membrana plasmática onde adquire o envelope com glicoproteínas do hospedeiro (Abdelnabi *et al.*, 2015).

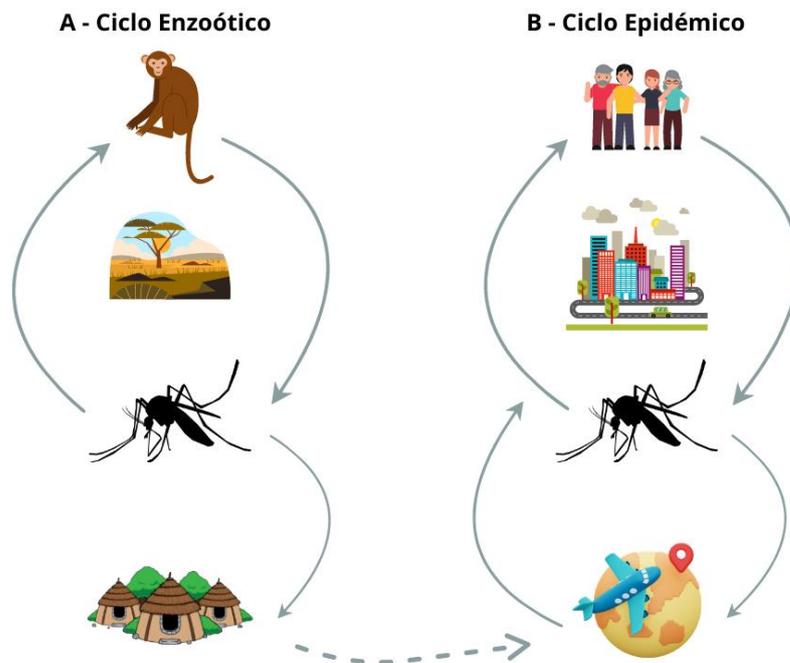
O virião maduro contém 240 picos heterodímeros de E2/E1 dispostos como espinhos à superfície. Estes picos heterodímeros são inseridos na membrana plasmática das células infectadas, onde são libertados por exocitose para infectar outras células. A infecção de células de mamíferos por Chikungunya leva a respostas antivirais firmes (apoptose) e a respostas de desligamento da célula hospedeira e autofagia.

### 3. Transmissão

Como a maioria dos *Alphavirus*, o vírus Chikungunya é transmitido por mosquitos, artrópodes hematófagos infectados. Conforme demonstrado na Figura 4, foram documentados dois ciclos de transmissão distintos, o ciclo enzoótico e o ciclo epidêmico.

O ciclo enzoótico é principalmente comum em África, em áreas florestais ou savanas, onde o vírus é transmitido por vários vetores da espécie *Aedes* (*Ae. Furcifer*, *Ae. Taylori*, *Ae. Africanus*, *Ae. Luteocephalus*) a primatas (macacos) (Diallo *et al.*, 1999). A transmissão enzoótica não foi descrita noutros continentes apesar da presença de Chikungunya noutros lugares do Mundo. A infecção humana pode eventualmente ocorrer quando o Homem frequenta estes ambientes selvagens e conseqüentemente dá início ao ciclo epidêmico. Além disso, *Aedes furcifer*, provavelmente um dos principais vetores enzoóticos, é conhecido por frequentar aldeias humanas, onde presumivelmente transmite o vírus de macacos para humanos (Diallo *et al.*, 1999).

Tal como outros dois vírus transmitidos por mosquitos, o Dengue e a febre-amarela, o Chikungunya é capaz de iniciar um ciclo de transmissão urbano que depende apenas de *Ae. Aegypti* e/ou *Ae. Albopictus* e hospedeiros humanos (Weaver, 2006; Weaver & Reisen, 2010a). O comportamento e a ecologia de *Ae. Aegypti*, em particular, são ideais para a transmissão endêmica, uma vez que as fêmeas adultas preferem alimentar-se de humanos; muitas vezes fazem várias refeições parciais de sangue durante um único ciclo gonotrófico (Weaver *et al.*, 2012b). Os seres humanos desenvolvem viremias altas que geralmente persistem durante os primeiros quatro dias após o início dos sintomas, permitindo uma transmissão eficiente entre humanos e mosquitos.

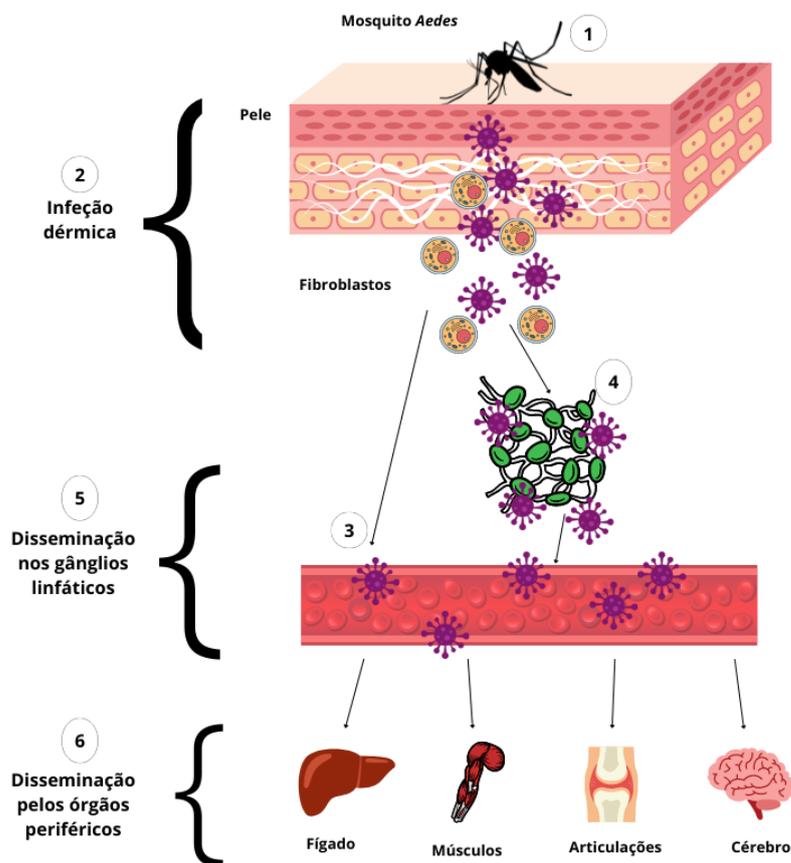


**Figura 4 - Ciclo de transmissão do vírus Chikungunya, ciclo enzoótico à esquerda e o ciclo epidêmico à direita.** No ciclo enzoótico, os primatas não humanos são os principais hospedeiros, reservatórios e disseminadores do vírus; neste ciclo, o Homem participa como um hospedeiro acidental ao frequentar savanas, por exemplo. No ciclo epidêmico, o Homem é o único hospedeiro com importância epidemiológica e a transmissão ocorre a partir do vetor infetado.

#### 4. Respostas imunes do hospedeiro e doença por Chikungunya

A palavra Chikungunya significa “aquele que se curva” no dialeto africano Makonde associado à postura contorcida das pessoas infetadas, afetadas pelas dores articulares intensas (*Chikungunya Fever Diagnosed Among International Travelers – United States, 2005–2006*, n.d.).

Após a deposição na corrente sanguínea ou na pele através da picada de um mosquito infetado, o Chikungunya replica-se no local da inoculação em fibroblastos e possivelmente em macrófagos. A infecção aguda pelo vírus provoca respostas imunes inatas, como a elevação de interferões (IFN) Tipo I, quimiocinas, citocinas e fatores de crescimento pró-inflamatórios. Apesar de desencadear respostas imunes inatas, o vírus espalha-se pela corrente sanguínea, permitindo a disseminação para vários locais de replicação, como para órgãos linfóides (baço), pele e, particularmente, tecidos onde ocorrem sintomas proeminentes da doença (músculos, articulações periféricas e tendões) (Hoarau *et al.*, 2010; Labadie *et al.*, 2010).



**Figura 5- Disseminação de Chikungunya no hospedeiro.** A infecção por Chikungunya tem início pela picada de um mosquito infetado que inocula o vírus na derme do hospedeiro (1). Ocorre a replicação inicial do vírus no interior de fibroblastos dérmicos e células resistentes (2). A picada do mosquito também pode levar à inoculação direta do vírus na corrente sanguínea (3). O vírus dissemina-se pelos gânglios linfáticos (4) e, posteriormente, é libertado para a corrente sanguínea (5). Por fim, ocorre a disseminação do vírus para os órgãos periféricos, como o fígado, músculos, baço, articulações e cérebro (6).

Em humanos, após a picada por um mosquito infetado, o início da doença geralmente ocorre quatro a oito dias depois, podendo variar entre os dois e os doze. Os sintomas em indivíduos infetados normalmente são leves e a infecção pode não ser diagnosticada corretamente, uma vez que os sintomas são semelhantes aos de outros arbovírus; em áreas onde há cocirculação, o Chikungunya, é frequentemente diagnosticado como Dengue. No entanto, ao contrário do Dengue, o Chikungunya raramente progride para uma doença fatal. Assim como ocorre com outras doenças virais, a infecção por Chikungunya pode ser assintomática, ocorrendo entre 5% e 15% dos casos. A relação caso/fatalidade foi estimada em 1:1000, com a maioria das mortes a ocorrer em recém-nascidos ou em idosos. A infecção aguda pode durar entre 1 a 10 dias e é caracterizada por altos níveis de viremia que podem durar até 12 dias. (Economopoulou *et al.*, 2009a; Lemant *et al.*, 2008; WHO - Chikungunya, n.d.). Por curiosidade, viremias altas são detetadas em recém-nascidos e idosos, mas o seu efeito na gravidade dos sintomas não está claro (Economopoulou *et al.*, 2009b).

Chikungunya é caracterizada por um início de febre abrupta (39°C - 40°C) que pode durar até uma semana. Após a febre, a maioria dos pacientes desenvolve poliartralgia grave e muitas vezes debilitante, a artralgia pode ser bastante intensa e, normalmente, afeta as extremidades do corpo (tornozelos, punhos, falanges). A artralgia pode permanecer por semanas, meses ou até anos, este é um dos sintomas clínicos que pode distinguir uma infecção por Chikungunya da infecção causada por Dengue. Outros sintomas incluem edema dos membros inferiores, cefaleias, náusea, vômito, fadiga, erupções cutâneas maculopapulares e pruriginosas (Anexo I) (R. v. da Cunha & Trinta, 2017).

Casos ocasionais relatam sintomas mais atípicos e graves como múltiplas manifestações dermatológicas, hemorragias, hepatite, complicações gastrointestinais, oftalmológicas, neurológicas e cardíacas. Complicações graves não são comuns, são mais prevalentes em grupos vulneráveis, recém-nascidos, pessoas idosas e pessoas com outras complicações médicas; nestes grupos, a doença por Chikungunya pode contribuir para a causa da morte.

## **5. Diagnóstico**

Tal como acontece com outras infecções por arbovírus, indivíduos infetados com Chikungunya podem apresentar um amplo número de sintomas, incluindo febres altas, dor de cabeça, erupções cutâneas, mialgia, artralgia e complicações neurológicas (Goupil & Mores, 2016). Os sintomas em comum com outras doenças causadas por arbovírus tornam o diagnóstico, baseado apenas nos sintomas clínicos, desafiador; particularmente, quando há cocirculação de Chikungunya em áreas onde os vírus Dengue e Zika são endêmicos (M. M. O. Silva *et al.*, 2019). Assim, é necessário um diagnóstico laboratorial específico para validar a infecção por Chikungunya.

Existem vários métodos que podem ser usados para o diagnóstico de infecção pelo vírus Chikungunya. Em pacientes com quadro clínico sugestivo da doença a confirmação é dada por testes laboratoriais, examinando o plasma ou o soro desses pacientes. Testes serológicos, como ensaios imunoenzimáticos (ELISA), podem confirmar a presença de anticorpos IgM e/ou IgG. Os testes serológicos permitem a detecção de anticorpos específicos do tipo IgM a partir do segundo dia após o aparecimento de sintomas e do tipo IgG a partir do sexto dia. Os níveis de anticorpos IgM são mais altos entre a 3ª e 5ª semana após o início da doença e persistem por, aproximadamente, 2 meses (J. V. J. Silva *et al.*, 2018).

O vírus também pode ser detetado diretamente no sangue durante os primeiros dias de infecção. As amostras coletadas durante a primeira semana de doença devem ser testadas por

métodos serológicos e virológicos, particularmente por PCR em tempo real (RT-PCR). O produto pela análise de RT-PCR de amostras clínicas também pode ser usado para genotipagem do vírus, permitindo comparações com amostras do mesmo vírus mas de diferentes zonas geográficas (WHO - *Chikungunya*, n.d.).

## **6. Prevenção e controlo**

Como não existe vacina a prevenção passa por evitar a picada por um mosquito infetado e pelo controlo da disseminação dos vetores.

Para proteção pessoal, é recomendado o uso de repelentes de insetos que contenham *N,N*-dietil-*m*-toluamida (DEET), Icaridina e/ou *p*-menthane-3,8-diol (PMD). Todavia, o aumento da resistência a inseticidas representa um grande desafio futuro para os métodos de controlo químico. Outra recomendação é o uso de roupas que minimizem a exposição da pele, mangas compridas, podendo os tecidos serem tratados com piretróides, um composto orgânico usado em inseticidas comerciais e domésticos com propriedades repelentes. Usar mosquiteiros nas janelas e portas para ajudar a manter os mosquitos fora de casa (WHO - *Chikungunya*, n.d.).

Para o controlo de vetores recomenda-se combater os reservatórios de água parada onde os mosquitos, normalmente, põem ovos e desenvolvem-se, uso de inseticidas e agentes de controlo biológico podem ser alternativas. As medidas por controlo químico passam pela utilização de agentes químicos que atuam no sistema nervoso do mosquito e na própria larva, levando à erradicação dos mesmos. Em relação aos controlos biológicos, estes incluem a utilização de animais (mosquitos, peixes, girinos), plantas, bactérias e fungos. A utilização destes seres vivos tem como objetivo a ingestão das larvas do mosquito, enquanto as plantas e as bactérias produzem toxinas que, ao serem consumidas, levam à morte das larvas. Os fungos vão aderir e germinar na cutícula do mosquito, facilitando a disseminação pelos vários órgãos do mesmo, levando à morte (Singh *et al.*, 2018).

## **7. Tratamentos, possíveis alvos farmacológicos e vacinas prospetivas**

A possibilidade de disseminação mundial do vírus *Chikungunya* torna este vírus uma ameaça à saúde pública, embora a taxa de mortalidade da doença seja baixa, a natureza debilitante e crónica da doença por *Chikungunya* são considerações importantes para o desenvolvimento de tratamentos específicos.

## 7.1. Como a escolha de uma estirpe celular pode afetar o resultado

Células de vertebrados, como células BHK-21 (células renais de hamster bebês) ou células Vero (células renais de macaco verde africano) são as linhas celulares mais usadas para a triagem de medicamentos antivirais para Chikungunya. Linhas celulares de fibroblastos, como MRC-5 (fibroblasto pulmonar humano) ou HFF-1 (fibroblasto de prepúcio humano), também foram usadas em vários estudos (Kovacikova & van Hemert, 2020)

As linhas celulares geralmente variam em relação à captação de fármacos e ao metabolismo intracelular. Sendo assim, prevê-se que compostos, que primeiro precisam de ser metabolizados, como os análogos de nucleosídeos, possam apresentar diferentes resultados antivirais dependendo da linha celular utilizada. Um estudo que avaliou a eficácia anti-Chikungunya da Ribavirina e da Favipiravir revelou diferenças na eficácia antiviral que dependiam da estirpe celular usada, uma vez que, estes compostos necessitam de ser convertidos para a forma ativa de trifosfato por quinases da célula hospedeira (Franco *et al.*, 2018).

## 7.2. Possíveis alvos farmacológicos

Teoricamente, todos os fatores envolvidos no ciclo de replicação viral podem ser potenciais alvos de compostos antivirais.

O alfavírus Chikungunya é composto por um núcleo, com estrutura icosaédrica, cercado por uma bicamada lipídica derivada do hospedeiro com 80 pontas de heterodímeros E1 e E2. A proteína E2 medeia a entrada viral por ligação aos recetores na superfície da célula, ocorre a entrega da partícula viral aos endossomas, o pH ácido no compartimento endossomal desencadeia mudanças conformacionais em E1 e E2. Este evento cria um poro de fusão e liberta o RNA viral no citoplasma. Tendo este processo em conta, as proteínas de envelope E1 e E2, são possíveis alvos farmacológicos no desenvolvimento de terapêutica contra Chikungunya (Battisti *et al.*, 2021).

O genoma viral é traduzido na célula hospedeira levando à síntese de dois precursores, que posteriormente, resultam em proteínas não estruturais (nsP1-nsP4). Estas proteínas não estruturais são também possíveis alvos farmacológicos, uma vez que, sem elas não era possível o vírus replicar-se (Battisti *et al.*, 2021).

### 7.3. Tratamentos

Até à data, não há terapêuticas específicas ou vacinas anti Chikungunya aprovadas, são usados analgésicos, antipiréticos e anti-inflamatórios não esteróides (AINEs) para aliviar os sintomas. Como medidas não farmacológicas recomenda-se a utilização de compressas frias nas articulações comprometidas para aliviar a dor e a realização de fisioterapia. Não há vacina disponível para proteger contra a infecção pelo vírus Chikungunya, mas há vários estudos e estratégias a serem criadas para que seja possível desenvolver uma vacina anti-Chikungunya. Contudo, neste momento a prevenção da infecção passa por evitar a picada pelo mosquito infetado (Battisti, 2021).

### 7.4. Possíveis compostos ou medicamentos com ação antiviral

Obatoclax, um composto anticancerígeno, inibe a infecção por Chikungunya no início do ciclo de replicação, uma vez que neutraliza o ambiente ácido endossomal necessário para a fusão (Varghese *et al.*, 2017).

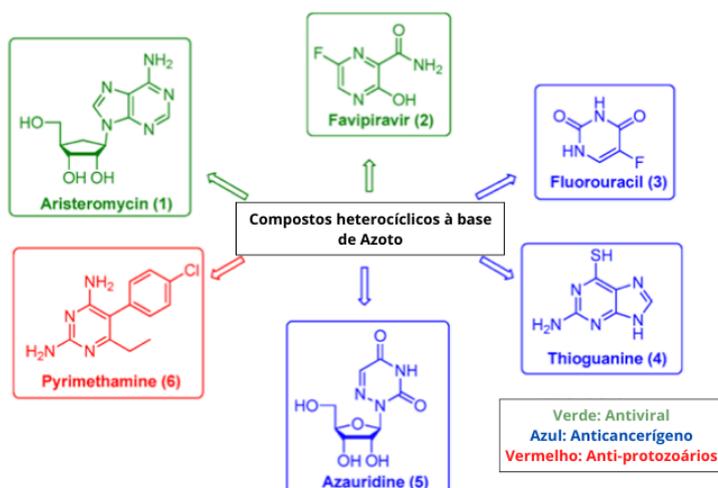
Células do rim de hamster (BHK-21) foram infetadas com o vírus em 0,01 PFU/célula e tratadas com 0,5  $\mu\text{M}$  de Obatoclax, que esteve sempre presente na mesma quantidade durante 16 horas. Outras células de rim de hamster foram infetadas com Chikungunya em 10PFU/célula durante 6 horas; ao longo da experiência, Obatoclax foi administrado em diferentes concentrações, que variaram entre 0,2  $\mu\text{M}$  e 0,125  $\mu\text{M}$ . Os resultados mostram que a expressão de proteínas virais não estruturais e estruturais também diminuiu eficazmente. A síntese de RNA viral também foi bastante reduzida. No geral, estes resultados indicam que Obatoclax é um potente inibidor de alfavírus e reduz a síntese de RNA e proteínas. Os resultados do estudo podem ser consultados no Anexo 2. (Varghese *et al.*, 2017).

Contudo, a mutação L369I na glicoproteína de fusão E1 foi suficiente para conferir resistência parcial ao Obatoclax (Varghese *et al.*, 2017).

Suramin é um medicamento aprovado para o tratamento de infecções parasitárias em humanos e demonstrou inibir a entrada de Chikungunya nas células. O composto influencia a ligação de Chikungunya às células e pode impedir as alterações conformacionais dos heterodímeros E1 e E2 que são necessárias para a fusão viral. O composto inibiu a replicação de vários isolados de Chikungunya em cultura de células com um EC50 de  $\sim 80 \mu\text{M}$  (CC50 > 5 mM) (Albulescu *et al.*, 2015).



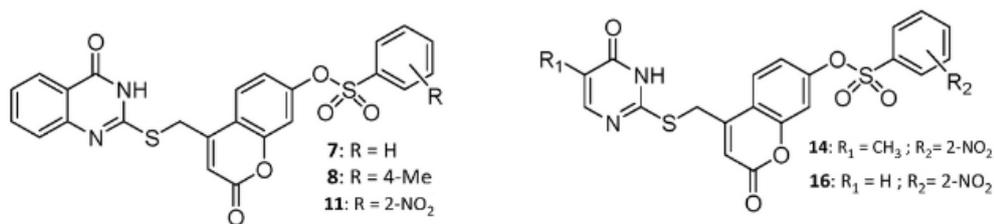
uso humano, o que torna estas moléculas ainda mais atraentes para o desenvolvimento de futuros medicamentos (Santana *et al.*, 2020).



**Figura 7 – Compostos heterocíclicos à base de Azoto e as suas atividades farmacológicas** (Adaptado (Santana *et al.*, 2020)).

Vários compostos naturais à base de plantas e extratos vegetais foram investigados pela sua possível atividade contra o vírus Chikungunya (Jain *et al.*, 2020). Entre os produtos naturais estudados, a Cumarina despertou muita atenção devido às suas propriedades farmacológicas contra várias doenças. Derivados naturais de Cumarina foram descritos como tendo propriedades anticoagulantes (Louvet *et al.*, 2015), antibacterianas, antioxidantes e anticancerígenas (Menezes & Diederich, 2019). A atividade da Cumarina contra o vírus Dengue já foi relatada, mas conhecer o mecanismo de ação exige mais investigação e a atividade da mesma contra Chikungunya ainda está sob investigação (Hwu *et al.*, 2019; Mishra *et al.*, 2020).

Na Figura 8 estão vários derivados heterocíclicos à base de cumarina e azoto que foram relatados como tendo atividade anti Chikungunya. Os compostos 7, 8, 11, 14 e 16 foram os inibidores mais potentes, apresentando valores de EC50 entre 10,2 e 19,1  $\mu\text{M}$  (concentração necessária para reduzir 50% da infecção viram em células Vero). O cálculo da lipofilia molecular quantificada pelo logP é um dos principais determinantes para a absorção do composto, distribuição pelo corpo, penetração de barreiras biológicas, metabolismo e excreção (ADME). Uma faixa de logP ideal é geralmente entre 0,4 e 5,0, valores mais altos são indicativos de má absorção ou permeação dos componentes (Santana *et al.*, 2020).



**Figura 8 - Híbridos heterocíclicos de azoto-cumarina com potencial atividade contra o vírus Chikungunya (Adaptado (Santana et al., 2020)).**

Referência	Composto	CC50 (µM)	EC50 (µM)	SI	LogP
	7	178	19,1	9,3	1,91
	8	117	10,2	11,5	2,13
	9	30	18,4	1,6	ND
	10	117	54,5	2,2	ND
	11	144	17,2	8,8	-1,07
	12	126	58	2,2	ND
Hwu (2015) [34]	13	114	26,4	4,3	0,611
	14	107	19,0	5,6	-2,60
	15	60,2	23,1	2,6	0,467
	16	75,2	13,0	5,8	-2,74
	17	104	45,1	2,3	ND
	18	13,8	4,6	3,0	ND
	19	>284	192	>1,5	1,32

**Figura 9 - Atividade anti-Chikungunya dos híbridos heterocíclicos de azoto-cumarina na estirpe CHIKV 899 (Adaptado (Santana et al., 2020)).**

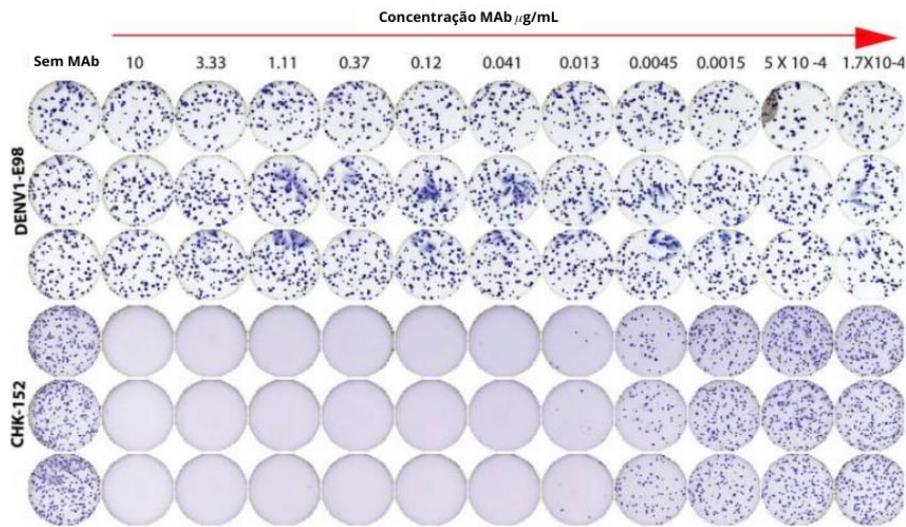
É necessário mencionar que estes estudos foram feitos em *in silico* e *in vitro*, o que exige a exploração futura do potencial de aplicação de pirimidinas e derivados *in vivo*, seguido de ensaios clínicos para desenvolver tratamentos antivirais eficazes. Mas informações como estas podem ser usadas para planejar novas classes de inibidores de Chikungunya (Santana et al., 2020).

## 7.6. Terapia anticorpo monoclonal

A infecção por Chikungunya confere imunidade ao longo da vida, a ativação do sistema imunológico inato, em particular dos INF Tipo I, é fundamental para a prevenir reinfeções (Tiwari et al., 2009). Como as respostas imunes humorais controlam a infecção e persistência de Chikungunya, o uso de anticorpos monoclonais pode oferecer uma solução profilática ou até terapêutica no controle da infecção ou doença. A transferência de anticorpos monoclonais isolados protege contra a doença de Chikungunya em murganhos, mesmo quando administrados em tempos tardios de infecção, sugerindo que a imunoterapia seria eficaz para o tratamento da infecção pelo vírus (Pal et al., 2013a).

Neste estudo, foram selecionados 230 novos anticorpos monoclonais anti-Chikungunya (MAbs) de murganhos, quatro dos 36 MAbs neutralizantes, CHK-102, CHK-152, CHK-166

e CHK-263, forneceram proteção completa quando administrados como profilaxia em murganhos imunocomprometidos sem o recetor INF tipo I. CHK-152, o Mab mais protetor, foi humanizado e mostrou bloquear a fusão viral (Pal *et al.*, 2013b).



**Figura 10 – Testes de neutralização com CHK-152 em células Vero.** (Adaptado (Pal *et al.*, 2013b)).

No entanto, a melhor estratégia para evitar a propagação de Chikungunya passará pelo desenvolvimento de uma vacina eficaz. Os humanos são o principal hospedeiro amplificador nas epidemias urbanas, a vacinação implantada nas áreas mais afetadas diminuirá o risco de epidemias. Além disso, a imunização de turistas, trabalhadores, voluntários e militares que viajam para as áreas endêmicas protegeria os viajantes e diminuiria a importação do vírus para áreas geográficas não endêmicas (Pal *et al.*, 2013a).

### 7.7. Vacinas propectivas

As primeiras tentativas de desenvolver uma vacina começaram em 1962 com o isolamento de uma variante de Chikungunya presente num paciente infetado na Tailândia. As vacinas vivas atenuadas oferecem uma imunidade eficaz e duradoura, muitas vezes usando uma única dose.

A primeira vacina atenuada para Chikungunya relatada é a TSI-GSD-218 ou 181/25 desenvolvida pelo Centro de pesquisa médico militar dos Estados Unidos da América (*United States Army Medical Research, Institute of Infectious Diseases – USAMRIID*), a vacinação com 181/25 protege os primatas não humanos (*Nonhuman primates - NHPs*) contra o vírus. A vacina não mostrou efeitos adversos em ensaios clínicos de fase I e, embora tenha sido altamente imunogénica em ensaios clínicos de fase II, aproximadamente 8% dos indivíduos desenvolveram artralgia leve e transitória (Edelman *et al.*, 2000; Levitt *et al.*, 1986). A atenuação da vacina

I81/25 contra o vírus Chikungunya é determinada por duas substituições de aminoácidos na glicoproteína E2 do envelope, esta mutação é um fator atenuante dominante. No entanto, a mutação em E2 também é um dos principais determinantes na depuração de Chikungunya, pois influencia a neutralização de anticorpos específicos. Na realidade, a reversão da mutação foi observada em murganhos, indicando instabilidade da atenuação, levantando preocupações com a segurança; portanto, outras estratégias para o desenvolvimento de vacinas atenuadas para combater Chikungunya têm de ser investigadas (Gorchakov *et al.*, 2012).

Vacinas com vetores virais são seguras e demonstram ser altamente eficazes. O uso de vetores virais é uma ferramenta potente na terapia genética e no desenvolvimento de vacinas devido à capacidade de induzir potentes respostas imunes. Os vetores virais podem usar as vias do processamento de proteínas da célula hospedeira, que levam à apresentação do antígeno através do complexo principal de histocompatibilidade (MHC) e consequentemente à estimulação citotóxica das células T. Outra vantagem é o facto de os vetores poderem ser produzidos em grandes quantidades a custos relativamente baixos (Schrauf *et al.*, 2020).

Uma vacina (MV-CHIK-202), viva-recombinada, vetorizada pelo vírus do Sarampo foi desenvolvida para prevenir a doença por Chikungunya e foi testada, quanto à sua imunogenicidade e eficácia, em modelos de primatas não humanos. Todos os animais que receberam duas doses da vacina desenvolveram altos níveis de anticorpos neutralizantes, reativos, a todas as linhagens de Chikungunya usadas (SV-0444-95 Asiática; 37997 África Ocidental; YO111213 Asiático/Americano). Os animais estavam protegidos contra manifestações da doença, incluindo altos níveis de viremia e febre (Rossi *et al.*, 2019). A vacina MV-CHIK foi segura e bem tolerada em estudos clínicos de fase I e fase 2, os ensaios clínicos continuam em desenvolvimento (Schrauf *et al.*, 2020).

Outra abordagem são as vacinas baseadas em RNA mensageiro (mRNA), estas representam uma das mais recentes estratégias no desenvolvimento de vacinas contra doenças infecciosas. A empresa Moderna Therapeutics desenvolve medicamentos e vacinas com base na tecnologia de mRNA. A ideia inovadora é fornecer mRNAs programados que direcionam as células a produzir e expressar proteínas antigénicas virais, imitando uma infeção viral que provoca uma resposta imune para gerar anticorpos. Uma variedade de vacinas potentes foi desenvolvida contra doenças infecciosas emergentes, como SARS-CoV-2, Influenza, Chikungunya, Ébola e Zika. A empresa anunciou publicamente que uma dose única da vacina de mRNA para Chikungunya (VLA-181388), que codifica uma poliproteína estrutural, provocou 100% de proteção em murganhos e fortes respostas de anticorpos em NHPs. Com

base nesses resultados promissores, a vacina Chikungunya mRNA-1388 avançou para ensaios clínicos de Fase I em humanos (Goyal *et al.*, 2018).

## 8. Complicações endêmicas futuras

Os arbovírus têm uma história bem documentada de emergência por meio de vários mecanismos, incluindo a expansão geográfica, e a amplificação de animais comensais ou domesticados, levando ao aumento de infecções nos seres humanos. O vírus Chikungunya transmitido por um dos dois vetores *A. aegypti* e *A. albopictus* continuará a emergir de ciclos enzoóticos em África e devido à elevada urbanização e globalização o Homem continuará a frequentar estes ambientes selvagens e conseqüentemente dar início ao ciclo epidémico (L. A. Silva & Dermody, 2017).

Tanto *A. aegypti* e *A. albopictus* foram implicados em grandes surtos de Chikungunya. Contudo, *A. aegypti* está confinado aos trópicos e subtropicais, enquanto *A. albopictus* também ocorre em regiões amenas ou até frias. A globalização levou a que as pessoas se desloquem mais facilmente entre diversos países e continentes. A capacidade de adaptação e diversidade de habitats de *A. albopictus* é preocupante, uma vez que, este facilmente se adapta a outros locais. A disseminação geográfica deste vetor, bem como o aumento das viagens humanas, o comércio global e o crescimento populacional em zonas tropicais, significam que a transmissão viral, em áreas anteriormente não afetadas, é agora mais provável de acontecer (Weaver & Reisen, 2010b).

É importante mencionar que a introdução e as epidemias na América do Sul, mais especificamente no Brasil, ocorrem concomitantemente com a epidemia do vírus Zika e com constantes surtos do vírus Dengue. Estas situações podem levar a coinfeções que podem levar a doenças mais graves, aumento da taxa de mortalidade e sintomas crónicos (M. S. Cunha *et al.*, 2020).



**Figura 11 - Vetor hematófago da espécie *A. albopictus*.**

Em Portugal, o Instituto nacional de Saúde Doutor Ricardo Jorge, identificou pela primeira vez em 2017, na Região Norte, a espécie *A. albopictus*. Todavia, até ao momento não existe evidência de que os mosquitos estejam infetados com agentes biológicos nocivos para a saúde humana. Este mosquito não é o vetor primário para doenças como Chikungunya, Dengue ou Zika mas tem a capacidade vetorial para transmitir estes vírus, sendo considerado um risco para a saúde pública (*Instituto Ricardo Jorge 2017, n.d.*).

As alterações climáticas e o aumento do aquecimento global também contribuem para o aumento da distribuição destes vetores, ampliando a probabilidade de transmissão em climas mais temperados, alongando o período de transmissão, aumentando o contacto entre vetor e hospedeiro, encurtando os ciclos gonotróficos vetoriais e diminuindo o tempo de incubação extrínseca (Weaver & Reisen, 2010b).

Com o aumento da população humana nos trópicos, doenças como Chikungunya, Dengue e Zika, continuarão a aumentar até que vacinas eficazes estejam disponíveis ou que haja um maior controlo da população de vetores.

## 9. Considerações Finais

À medida que o vírus continua a surgir e a disseminar-se, milhões de pessoas eventualmente serão infetadas, podendo ficar com dores reumáticas crônicas para o resto da vida. A mutagênese do vírus e as variadas manifestações imunitárias representam desafios para o desenvolvimento de tratamentos eficazes.

Embora estudos recentes tenham contribuído para uma melhor compreensão da biologia básica da replicação do vírus e da doença por Chikungunya, mais estudos sobre a interação vírus-vetor, mecanismos moleculares de replicação viral, mecanismos pormenorizados das respostas imunitárias induzidas pelo vírus e desenvolvimento de terapêuticas serão necessários para combater a transmissão e a doença Chikungunya.

Alguns compostos mostraram ter uma ação antiviral contra Chikungunya, no entanto, mais estudos são necessários a fim de compreender melhor o mecanismo de ação dos mesmos. Compostos heterocíclicos à base de Azoto parecem ser bastante promissores. A Pirimidina e os seus derivados recebem uma especial atenção devido às suas atividades biológicas e farmacológicas. Uma vez que, vários destes compostos combatem infeções virais, tem ações anti-cancerígena e ação anti-protozoários. Esta classe de fármacos costuma ser segura para uso humano, o que torna estas moléculas ainda mais atraentes para o desenvolvimento de futuros medicamentos.

As terapias usando anticorpos monoclonais podem oferecer uma solução profilática ou até terapêutica no controlo da infeção ou da doença. A transferência de anticorpos monoclonais isolados protege contra a doença de Chikungunya em murgos, sugerindo que a imunoterapia seria eficaz para o tratamento da infeção pelo vírus. Apesar de alguma eficácia demonstrada ainda nenhum produto deste género entrou em desenvolvimento clínico. Devido a impedimentos relacionados com a segurança e custos associados.

Tudo indica que a melhor estratégia para evitar a propagação de Chikungunya passará pelo desenvolvimento de uma vacina eficaz. Algumas já se encontram em fases pré-clínicas e em ensaios clínicos, posto isto, é esperado que venham a ser comercializadas num curto espaço de tempo, de forma a prevenir a infeção por Chikungunya.

À medida que se vai compreendendo melhor a patogénese do vírus e a sua genética, é possível identificar novos alvos e desenvolver novos fármacos, além de vacinas, que previnam eficazmente a infeção por Chikungunya. Estudos constantes, com modelos celulares e animais,

contribuem para uma melhor visão e são um estímulo para criar estratégias de prevenção. É essencial a colaboração entre as várias entidades de saúde envolvidas, médicos, farmacêuticos, investigadores e outros envolvidos, de forma a otimizar a deteção e monitorização de doentes infetados.

## REFERÊNCIAS

- Abdelnabi, R., Neyts, J., & Delang, L. (2015). Towards antivirals against chikungunya virus. *Antiviral Research*, *121*, 59. <https://doi.org/10.1016/j.ANTIVIRAL.2015.06.017>
- Albulescu, I. C., van Hoolwerff, M., Wolters, L. A., Bottaro, E., Nastruzzi, C., Yang, S. C., Tsay, S. C., Hwu, J. R., Snijder, E. J., & van Hemert, M. J. (2015). Suramin inhibits chikungunya virus replication through multiple mechanisms. *Antiviral Research*, *121*, 39–46. <https://doi.org/10.1016/j.ANTIVIRAL.2015.06.013>
- Alphavirus* ~ *ViralZone*. (n.d.). [Acedido a 30 de agosto 2022]. Disponível em: <https://viralzone.expasy.org/625>
- Battisti, V., Urban, E., & Langer, T. (2021). Antivirals against the Chikungunya Virus. *Viruses*, *13*(7). <https://doi.org/10.3390/V13071307>
- Chikungunya Fever Diagnosed Among International Travelers — United States, 2005–2006*. (n.d.). [Acedido a 22 de julho 2022]. Disponível em: <https://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/mm5538a2.htm>
- Cunha, M. S., Costa, P. A. G., Correa, I. A., de Souza, M. R. M., Calil, P. T., da Silva, G. P. D., Costa, S. M., Fonseca, V. W. P., & da Costa, L. J. (2020). Chikungunya Virus: An Emergent Arbovirus to the South American Continent and a Continuous Threat to the World. *Frontiers in Microbiology*, *11*. <https://doi.org/10.3389/FMICB.2020.01297>
- da Cunha, R. v., & Trinta, K. S. (2017). Chikungunya virus: clinical aspects and treatment - A Review. *Memórias Do Instituto Oswaldo Cruz*, *112*(8), 523. <https://doi.org/10.1590/0074-02760170044>
- Diallo, M., Thonnon, J., Traore-Lamizana, M., & Fontenille, D. (1999). Vectors of Chikungunya virus in Senegal: current data and transmission cycles. *The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, *60*(2), 281–286. <https://doi.org/10.4269/AJTMH.1999.60.281>
- Economopoulou, A., Dominguez, M., Helynck, B., Sissoko, D., Wichmann, O., Quenel, P., Germonneau, P., & Quatresous, I. (2009b). Atypical Chikungunya virus infections: clinical manifestations, mortality and risk factors for severe disease during the 2005-2006 outbreak on Réunion. *Epidemiology and Infection*, *137*(4), 534–541. <https://doi.org/10.1017/S0950268808001167>
- Edelman, R., Tacket, C. O., Wasserman, S. S., Bodison, S. A., Perry, J. G., & Mangiafico, J. A. (2000). Phase II safety and immunogenicity study of live chikungunya virus vaccine TSI-

- GSD-218. *The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, 62(6), 681–685. <https://doi.org/10.4269/AJTMH.2000.62.681>
- Franco, E. J., Rodriquez, J. L., Pomeroy, J. J., Hanrahan, K. C., & Brown, A. N. (2018). The effectiveness of antiviral agents with broad-spectrum activity against chikungunya virus varies between host cell lines. *Antiviral Chemistry and Chemotherapy*, 26. <https://doi.org/10.1177/2040206618807580>
- Gorchakov, R., Wang, E., Leal, G., Forrester, N. L., Plante, K., Rossi, S. L., Partidos, C. D., Adams, A. P., Seymour, R. L., Weger, J., Borland, E. M., Sherman, M. B., Powers, A. M., Osorio, J. E., & Weaver, S. C. (2012). Attenuation of Chikungunya virus vaccine strain 181/clone 25 is determined by two amino acid substitutions in the E2 envelope glycoprotein. *Journal of Virology*, 86(11), 6084–6096. <https://doi.org/10.1128/JVI.06449-11>
- Goupil, B. A., & Mores, C. N. (2016). A Review of Chikungunya Virus-induced Arthralgia: Clinical Manifestations, Therapeutics, and Pathogenesis. *The Open Rheumatology Journal*, 10(1), 129. <https://doi.org/10.2174/1874312901610010129>
- Goyal, M., Chauhan, A., Goyal, V., Jaiswal, N., Singh, S., & Singh, M. (2018). Recent development in the strategies projected for chikungunya vaccine in humans. *Drug Design, Development and Therapy*, 12, 4195. <https://doi.org/10.2147/DDDT.S181574>
- Hoarau, J.-J., Jaffar Bandjee, M.-C., Krejbich Trotot, P., Das, T., Li-Pat-Yuen, G., Dassa, B., Denizot, M., Guichard, E., Ribera, A., Henni, T., Tallet, F., Moiton, M. P., Gauzère, B. A., Bruniquet, S., Jaffar Bandjee, Z., Morbidelli, P., Martigny, G., Jolivet, M., Gay, F., ... Gasque, P. (2010). Persistent chronic inflammation and infection by Chikungunya arthritogenic alphavirus in spite of a robust host immune response. *Journal of Immunology (Baltimore, Md. : 1950)*, 184(10), 5914–5927. <https://doi.org/10.4049/JIMMUNOL.0900255>
- Hwu, J. R., Huang, W. C., Lin, S. Y., Tan, K. T., Hu, Y. C., Shieh, F. K., Bachurin, S. O., Ustyugov, A., & Tsay, S. C. (2019). Chikungunya virus inhibition by synthetic coumarin-guanosine conjugates. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 166, 136–143. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2019.01.037>
- Instituto Ricardo Jorge 2017. (n.d.). [Acedido a 27 de agosto 2022]. Disponível em: <https://www.insa.min-saude.pt/instituto-ricardo-jorge-identifica-pela-primeira-vez-em-portugal-especie-de-mosquito-aedes-albopictus/>
- Jain, J., Kumar, A., Narayanan, V., Ramaswamy, R. S., Sathiyarajeswaran, P., Shree Devi, M. S., Kannan, M., & Sunil, S. (2020). Antiviral activity of ethanolic extract of Nilavembu

- Kudineer against dengue and chikungunya virus through in vitro evaluation. *Journal of Ayurveda and Integrative Medicine*, 11(3), 329–335. <https://doi.org/10.1016/J.JAIM.2018.05.006>
- Kovacikova, K., & van Hemert, M. J. (2020). Small-Molecule Inhibitors of Chikungunya Virus: Mechanisms of Action and Antiviral Drug Resistance. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 64(12). <https://doi.org/10.1128/AAC.01788-20>
- Labadie, K., Larcher, T., Joubert, C., Mannioui, A., Delache, B., Brochard, P., Guigand, L., Dubreil, L., Lebon, P., Verrier, B., de Lamballerie, X., Suhrbier, A., Cherel, Y., Grand, R. le, & Roques, P. (2010). Chikungunya disease in nonhuman primates involves long-term viral persistence in macrophages. *The Journal of Clinical Investigation*, 120(3), 894–906. <https://doi.org/10.1172/JCI40104>
- Lemant, J., Boisson, V., Winer, A., Thibault, L., André, H., Tixier, F., Lemercier, M., Antok, E., Cresta, M. P., Grivard, P., Besnard, M., Rollot, O., Favier, F., Huerre, M., Campinos, J. L., & Michault, A. (2008). Serious acute chikungunya virus infection requiring intensive care during the Reunion Island outbreak in 2005-2006. *Critical Care Medicine*, 36(9), 2536–2541. <https://doi.org/10.1097/CCM.0B013E318183F2D2>
- Levitt, N. H., Ramsburg, H. H., Hasty, S. E., Repik, P. M., Cole, F. E., & Lupton, H. W. (1986). Development of an attenuated strain of chikungunya virus for use in vaccine production. *Vaccine*, 4(3), 157–162. [https://doi.org/10.1016/0264-410X\(86\)90003-4](https://doi.org/10.1016/0264-410X(86)90003-4)
- Louvet, M. S., Gault, G., Lefebvre, S., Popowycz, F., Boulven, M., Besse, S., Benoit, E., Lattard, V., & Grancher, D. (2015). Comparative inhibitory effect of prenylated coumarins, ferulenol and ferprenin, contained in the “poisonous chemotype” of *Ferula communis* on mammal liver microsomal VKORC1 activity. *Phytochemistry*, 118, 124–130. <https://doi.org/10.1016/J.PHYTOCHEM.2015.08.012>
- Mathew, A. J., Ganapati, A., Kabeerdoss, J., Nair, A., Gupta, N., Chebbi, P., Mandal, S. K., & Danda, D. (2017). Chikungunya Infection: a Global Public Health Menace. *Current Allergy and Asthma Reports*, 17(2). <https://doi.org/10.1007/S11882-017-0680-7>
- Menezes, J. C. J. M. D. S., & Diederich, M. (2019). Translational role of natural coumarins and their derivatives as anticancer agents. *Future Medicinal Chemistry*, 11(9), 1057–1082. <https://doi.org/10.4155/FMC-2018-0375>
- Mishra, S., Pandey, A., & Manvati, S. (2020). Coumarin: An emerging antiviral agent. *Heliyon*, 6(1). <https://doi.org/10.1016/J.HELIYON.2020.E03217>

- Pal, P., Dowd, K. A., Brien, J. D., Edeling, M. A., Gorlatov, S., Johnson, S., Lee, I., Akahata, W., Nabel, G. J., Richter, M. K. S., Smit, J. M., Fremont, D. H., Pierson, T. C., Heise, M. T., & Diamond, M. S. (2013a). Development of a highly protective combination monoclonal antibody therapy against Chikungunya virus. *PLoS Pathogens*, *9*(4). <https://doi.org/10.1371/JOURNAL.PPAT.1003312>
- Rossi, S. L., Comer, J. E., Wang, E., Azar, S. R., Lawrence, W. S., Plante, J. A., Ramsauer, K., Schrauf, S., & Weaver, S. C. (2019). Immunogenicity and Efficacy of a Measles Virus-Vectored Chikungunya Vaccine in Nonhuman Primates. *The Journal of Infectious Diseases*, *220*(5), 735. <https://doi.org/10.1093/INFDIS/JIZ202>
- Santana, A. C., Silva Filho, R. C., Menezes, J. C. J. M. D. S., Allonso, D., & Campos, V. R. (2020). Nitrogen-Based Heterocyclic Compounds: A Promising Class of Antiviral Agents against Chikungunya Virus. *Life* *2021*, Vol. *11*, Page *16*, *11*(1), 16. <https://doi.org/10.3390/LIFE11010016>
- Schrauf, S., Tschismarov, R., Tauber, E., & Ramsauer, K. (2020). Current Efforts in the Development of Vaccines for the Prevention of Zika and Chikungunya Virus Infections. *Frontiers in Immunology*, *11*, 592. <https://doi.org/10.3389/FIMMU.2020.00592>
- Schwartz, O., & Albert, M. L. (2010). Biology and pathogenesis of chikungunya virus. *Nature Reviews Microbiology* *2010* 8:7, *8*(7), 491–500. <https://doi.org/10.1038/nrmicro2368>
- Silva, J. V. J., Ludwig-Begall, L. F., Oliveira-Filho, E. F. de, Oliveira, R. A. S., Durães-Carvalho, R., Lopes, T. R. R., Silva, D. E. A., & Gil, L. H. V. G. (2018). A scoping review of Chikungunya virus infection: epidemiology, clinical characteristics, viral co-circulation complications, and control. *Acta Tropica*, *188*, 213. <https://doi.org/10.1016/J.ACTATROPICA.2018.09.003>
- Silva, L. A., & Dermody, T. S. (2017). Chikungunya virus: epidemiology, replication, disease mechanisms, and prospective intervention strategies. *The Journal of Clinical Investigation*, *127*(3), 737–749. <https://doi.org/10.1172/JCI84417>
- Silva, M. M. O., Tauro, L. B., Kikuti, M., Anjos, R. O., Santos, V. C., Gonçalves, T. S. F., Paploski, I. A. D., Moreira, P. S. S., Nascimento, L. C. J., Campos, G. S., Ko, A. I., Weaver, S. C., Reis, M. G., Kitron, U., & Ribeiro, G. S. (2019). Concomitant Transmission of Dengue, Chikungunya, and Zika Viruses in Brazil: Clinical and Epidemiological Findings From Surveillance for Acute Febrile Illness. *Clinical Infectious Diseases: An Official Publication of the Infectious Diseases Society of America*, *69*(8), 1353. <https://doi.org/10.1093/CID/CIY1083>

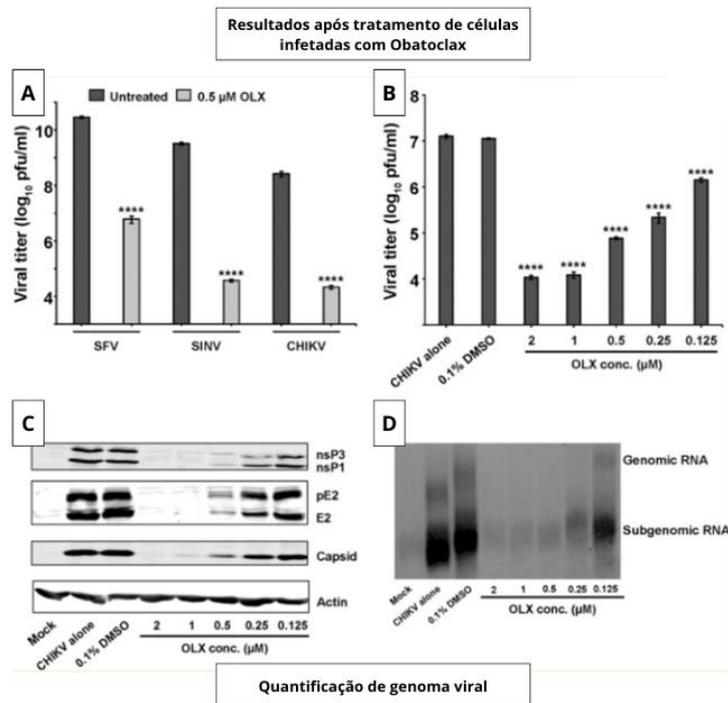
- Singh, R. K., Dhama, K., Khandia, R., Munjal, A., Karthik, K., Tiwari, R., Chakraborty, S., Malik, Y. S., & Bueno-Mari, R. (2018). Prevention and Control Strategies to Counter Zika Virus, a Special Focus on Intervention Approaches against Vector Mosquitoes—Current Updates. *Frontiers in Microbiology*, 9(FEB), 87. <https://doi.org/10.3389/FMICB.2018.00087>
- Tiwari, M., Parida, M., Santhosh, S. R., Khan, M., Dash, P. K., & Rao, P. V. L. (2009). Assessment of immunogenic potential of Vero adapted formalin inactivated vaccine derived from novel ECSA genotype of Chikungunya virus. *Vaccine*, 27(18), 2513–2522. <https://doi.org/10.1016/J.VACCINE.2009.02.062>
- van Duijl-Richter, M. K. S., Hoornweg, T. E., Rodenhuis-Zybert, I. A., & Smit, J. M. (2015). Early Events in Chikungunya Virus Infection-From Virus Cell Binding to Membrane Fusion. *Viruses*, 7(7), 3647–3674. <https://doi.org/10.3390/V7072792>
- Varghese, F. S., Rausalu, K., Hakanen, M., Saul, S., Kümmerer, B. M., Susi, P., Merits, A., & Ahola, T. (2017). Obatoclox Inhibits Alphavirus Membrane Fusion by Neutralizing the Acidic Environment of Endocytic Compartments. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 61(3). <https://doi.org/10.1128/AAC.02227-16>
- Voss, J. E., Vaney, M. C., Duquerroy, S., Vonrhein, C., Girard-Blanc, C., Crublet, E., Thompson, A., Bricogne, G., & Rey, F. A. (2010). Glycoprotein organization of Chikungunya virus particles revealed by X-ray crystallography. *Nature*, 468(7324), 709–712. <https://doi.org/10.1038/NATURE09555>
- Wahid, B., Ali, A., Rafique, S., & Idrees, M. (2017). Global expansion of chikungunya virus: mapping the 64-year history. *International Journal of Infectious Diseases*, 58, 69–76. <https://doi.org/10.1016/J.IJID.2017.03.006>
- Weaver, S. C. (2006). Evolutionary influences in arboviral disease. *Current Topics in Microbiology and Immunology*, 299, 285–314. [https://doi.org/10.1007/3-540-26397-7\\_10](https://doi.org/10.1007/3-540-26397-7_10)
- Weaver, S. C., Osorio, J. E., Livengood, J. A., Chen, R., & Stinchcomb, D. T. (2012a). Chikungunya virus and prospects for a vaccine. *Expert Review of Vaccines*, 11(9), 1087. <https://doi.org/10.1586/ERV.12.84>
- Weaver, S. C., & Reisen, W. K. (2010a). Present and future arboviral threats. *Antiviral Research*, 85(2), 328–345. <https://doi.org/10.1016/J.ANTIVIRAL.2009.10.008>
- WHO - Chikungunya. (n.d.). [Acedido a 22 de julho 2022]. Disponível em: <https://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/chikungunya>

# **Anexos**

## ANEXOS



**Anexo I - Resultados clínicos de pacientes em diferentes fases da doença.** Edema dos membros inferiores, manifestação clínica mais observada em adultos de fase aguda. Paciente durante a fase aguda e pós-aguda mostra intensa inflamação no tendão de Aquiles, que levou ao encurtamento do mesmo na fase crônica. Erupções cutâneas graves em fase aguda e 80 dias depois (Adaptado (R. v. da Cunha & Trinta, 2017)).



**Anexo 2 - Eficácia de Obatoclox contra alfavírus** (Adaptado (Varghese et al., 2017))