



FACULDADE DE MEDICINA  
UNIVERSIDADE DO PORTO

**MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA**

---

2011/2012

Luís Carlos Pereira Braz

Vírus Neuroinvasivos Emergentes na Europa

março, 2012

FMUP



FACULDADE DE MEDICINA  
UNIVERSIDADE DO PORTO

Luís Carlos Pereira Braz  
Vírus Neuroinvasivos Emergentes na Europa

**Mestrado Integrado em Medicina**

**Área: Doenças Infecciosas**

**Trabalho efetuado sob a Orientação de:  
Professora Doutora Maria de Lurdes Campos dos Santos**

**Trabalho organizado de acordo com as normas da revista:  
Arquivos de Medicina**

março, 2012

**FMUP**

Eu, Luís Carlos Pereira Braz, abaixo assinado, nº mecanográfico 060801062, estudante do 6º ano do Mestrado Integrado em Medicina, na Faculdade de Medicina da Universidade do Porto, declaro ter atuado com absoluta integridade na elaboração deste projeto de opção.

Neste sentido, confirmo que **NÃO** incorri em plágio (ato pelo qual um indivíduo, mesmo por omissão, assume a autoria de um determinado trabalho intelectual, ou partes dele). Mais declaro que todas as frases que retirei de trabalhos anteriores pertencentes a outros autores, foram referenciadas, ou redigidas com novas palavras, tendo colocado, neste caso, a citação da fonte bibliográfica.

Faculdade de Medicina da Universidade do Porto, 19/03/2012

Assinatura: \_\_\_\_\_

*Luís Carlos Pereira Braz*

**Nome:** Luís Carlos Pereira Braz

**Endereço eletrónico:** luispereirabraz@gmail.com **Telefone ou Telemóvel:** 916700787

**Número do Bilhete de Identidade:** 13440803

**Título da Monografia:** Vírus Neuroinvasivos Emergentes na Europa

**Orientador:**

Professora Doutora Maria de Lurdes Campos dos Santos

**Ano de conclusão:** 2012

**Designação da área do projecto:**

Doenças Infeciosas

É autorizada a reprodução integral desta Monografia para efeitos de investigação e de divulgação pedagógica, em programas e projectos coordenados pela FMUP.

Faculdade de Medicina da Universidade do Porto, 19/03/2012

Assinatura: 

## **Agradecimentos**

Gostaria de agradecer à Professora Doutora Maria de Lurdes Santos pela grande disponibilidade que demonstrou e pelo apoio dado ao longo da elaboração desta monografia.

Agradeço também à minha família, a minha fonte de inspiração.

Aos meus amigos, agradeço o apoio, “invisível” mas indispensável, dado todos os dias.

# Vírus Neuroinvasivos Emergentes na Europa

## Neuroinvasive Emerging Viruses in Europe

L Braz <sup>1</sup>, L Santos <sup>2</sup>

1. Aluno do Mestrado Integrado de Medicina, Faculdade de Medicina do Porto
2. Professor Auxiliar Convidado de Doenças Infecciosas, Faculdade de Medicina do Porto

### Correspondência:

Prof. Doutora Maria de Lurdes Santos

Departamento de Doenças Renais, Urológicas e Infecciosas

Alameda Prof. Hernâni Monteiro

4200-319 Porto - Portugal

E-mail: [mlsantos@med.up.pt](mailto:mlsantos@med.up.pt)

Número de palavras do Resumo: 87

Número de palavras do *Abstract*: 85

Número de palavras do Texto Principal: 4987

**Resumo:** A emergência de novos vírus tem assumido uma importância crescente na Europa, não só pelo impacto na Saúde Pública, como pela perspectiva do seu crescimento. Entre eles, os vírus causadores de infecção no Sistema Nervoso Central revestem-se de especial interesse. É objetivo deste trabalho a abordagem de três destes vírus neuroinvasivos emergentes na Europa: o Vírus do Nilo Ocidental, o Vírus da Encefalite da Carraça e o Vírus Toscana. Serão abordados os vírus, a sua epidemiologia e manifestações clínicas, assim como uma análise relativa à sua emergência.

**Palavras-Chave:** Infecções emergentes, Arbovírus Emergentes, Doença Neuroinvasiva, Vírus do Nilo Ocidental, Vírus da Encefalite da Carraça, Vírus Toscana.

**Abstract:** The emergence of new viruses has assumed increasing importance in Europe, not only its impact on Public Health, but also the perspective of its growth. Among them, the viruses that cause disease in the central nervous system are of special interest. The objective of this work is the approach of three of these neuroinvasive emerging viruses in Europe: West Nile Virus, Tick-borne Encephalitis Virus and Toscana Virus. It will address the virus, its epidemiology and clinical manifestations, as well as an analysis of its emergence.

**Key-Words:** Emerging Infections, Emerging Arbovirus, Neuroinvasive Disease, West Nile Virus, Tick-borne Encephalitis Virus, Toscana Virus.

**Pesquisa Bibliográfica:** A pesquisa bibliográfica foi feita na PubMed, utilizando as palavras-chave, restringindo-a a artigos em língua inglesa, portuguesa, espanhola e italiana, publicados entre os anos 2000 e 2011 e os artigos selecionados pela leitura dos *abstracts*. Foram também selecionados outros artigos a partir das referências bibliográficas dos artigos previamente selecionados, utilizando os mesmos critérios. Foram consultados os *websites* do European Centre of Disease Prevention and Control (ECDC), Emerging Infectious Diseases-Centers for Disease Prevention and Control (EID-CDC), Program for Monitoring Emerging Diseases (ProMED-mail), Eurosurveillance, International Scientific Working Group on Tick-borne Encephalitis (ISW-TBE) e European Network for Diagnostics of "Imported" Viral Diseases (ENIVD).

## 1 - Introdução

Apesar do declínio global das mortes atribuíveis a causas infecciosas, o seu impacto socioeconómico e na morbi-mortalidade mantém-se elevado (1). Para tal têm contribuído, indubitavelmente, as doenças infecciosas emergentes (DIE), um problema global, com elevado impacto económico (na investigação, diagnóstico, prevenção) e um preocupante problema de saúde pública (2, 3). Como DIE podemos definir aquela cuja incidência tenha aumentado na última década ou ameace aumentar num futuro próximo, seja pela introdução de um novo agente, identificação de uma doença previamente não reconhecida como tal, re-emergência de uma doença cuja incidência estivesse previamente em declínio ou como resultado da expansão geográfica de uma doença (4).

Dentro dos agentes causais de DIE, dos que mais se têm destacado são os vírus, mais propriamente aqueles que, sendo zoonóticos (infetam tanto animais como humanos), têm uma transmissão biológica dependente de um vetor artrópode: os arbovírus (do inglês *arthropod-borne vírus*) (5-7). Muitos fatores contribuem de forma concomitante e inter-relacionada para a emergência destes arbovírus zoonóticos. Na tabela 1 estão descritos fatores genéricos que sustentam a emergência destas infeções víricas na Europa e que levam a que o tema tenha vindo a ganhar relevância no seio da comunidade científico-médica.

Dentro da miríade dos atingimentos orgânicos por vírus, as infeções do SNC por vírus emergentes são relativamente comuns, cifrando-se entre os 39 e os 49% (8). A capacidade de neuroinvasão vírica e a sua gravidade dependem, entre outras, da idade do hospedeiro, do seu estado imunitário e predisposição genética, mas também da ocorrência de mutações víricas que podem induzir alteração nos mecanismos de neurovirulência (9, 10).



**Tabela 1- Fatores contributivos para a emergência de infecções por arbovírus zoonóticos (11-16)**

- Mudanças climáticas (induzem alteração nos vetores)
  - Aumento da temperatura
  - Alteração de padrões de precipitação
  - Eventos extremos/desastres naturais
  
- Mudanças na demografia humana
  - Envelhecimento populacional
  - Aumento populacional e pobreza
  - Urbanização de áreas naturais
  
- Mudanças no comportamento humano
  - Aumento de atividades recreativas em áreas naturais
  - Comércio e tráfico com introdução de espécies exóticas
  - Turismo e Viagens de Negócios
  - Guerras (movimentação de tropas/refugiados)
  - Agricultura (desflorestação e uso de áreas naturais)
  
- Mudanças nos Vírus
  - Novos mecanismos de doença humana
  - Aumento de virulência e severidade de doença humana
  - Desenvolvimento de mecanismos de evasão ao sistema imunitário
  - Desenvolvimento de resistência a antibioterapia
  - Adaptação dos vírus a novos vetores ou hóspedes suscetíveis
  
- Medidas de Saúde Pública
  - Falta de programas de controlo de vetores víricos
  - Inexistência de vacinação eficaz/falha nos programas de vacinação
  - Falta de programas de vigilância e prevenção de Doenças Infeciosas Emergentes

O atingimento neurológico das infeções víricas é complexo, indo do envolvimento seletivo da medula espinal (mielite), do parênquima cerebral (encefalite) ou das meninges (meningite asséptica) até ao atingimento de mais que um destes locais. Todavia, quase todas as infeções víricas agudas do SNC têm, pelo menos, algum grau de envolvimento difuso: medular, cortical e meníngeo, que ocorrem muitas vezes simultaneamente, com meningoencefalite, mielomeningite ou encefalomielite. Nestas o quadro clínico reflete a progressão da doença e os locais de atingimento mais marcado (17). Os vírus abordados neste trabalho são vírus arbovírus zoonóticos, sendo os animais selvagens o seu reservatório natural e, desempenhando o Homem um papel de hospedeiro final, ou seja, há uma viremia baixa que não permite transmissão subsequente ou interpessoal do vírus(18). Há vários vírus com as características expostas que têm emergido na Europa. Neste trabalho optou-se por abordar a epidemiologia e manifestações clínicas, assim como uma análise relativa à emergência de apenas três: Vírus do Nilo Ocidental (VNO), o Vírus da Encefalite da Carraça (VEC) e o Vírus Toscana (VTOS). Quanto ao VNO, a sua rápida expansão transcontinental e surtos ocorridos na Europa na última década são um claro exemplo da imprevisibilidade deste vírus. No que respeita ao VEC, optou-se por abordá-lo como exemplo de vírus com longo historial na Europa, mas que nos últimos anos assumiu um carácter re-emergente: a sua expansão territorial tem-se mostrado claramente suscetível e dependente de efeitos climáticos e mudanças de comportamento humano. Finalmente o VTOS representa um vírus que, sendo endémico na região da Toscana, tem tido alguma atenção nos países mediterrânicos, incluindo em Portugal e tem também sofrido uma recente emergência por expansão territorial.

## **2 - Vírus do Nilo Ocidental (VNO):**

### **2.1-O Vírus**

O VNO é um arbovírus de cadeia simples de ARN pertencente à família *Flaviviridae*, género *Flavivirus*. O seu ciclo de vida básico é enzoótico e composto por aves (os seus principais reservatórios naturais) e por mosquitos dos géneros *Aedes* e *Culex* (os seus vetores preferenciais - na Europa o quase ubíquo *Culex pipiens*) (19, 20). A infeção aguda pelo VNO nas aves gera um período variável de viremia, durante o qual podem infetar mosquitos hematófagos que delas se alimentem (19, 21). No mosquito o vírus replica-se, levando à infeção de qualquer animal que o ingira ou que seja por ele picado; na sua maioria são aves ou pequenos mamíferos, todavia, podem também alimentar-se de seres humanos. A infeção humana por VNO adquirida por picada de mosquito tem uma sazonalidade derivada da atividade destes vetores: de Julho a Outubro. Todavia o vírus pode permanecer em mosquitos hibernantes ou transmitir-se verticalmente, de forma a permitir o ressurgimento de surtos no ano seguinte, com uma sazonalidade menos restrita (22-24). Outras raras formas de transmissão da infeção humana por VNO foram descritas, nomeadamente a transmissão transplacentária, por amamentação, através de transfusão de produtos sanguíneos, transplantação de órgãos, diálise e, mais recentemente no manuseamento de cadáveres e/ou fezes de animais infetados (24-28).

### **2.2-Epidemiologia**

Atualmente o VNO é o arbovírus causador de doença neuroinvasiva mais globalmente disperso, estando presente em todos os continentes à exceção da Antártida (16, 29). Identificado no Uganda em 1937, até finais do século XX o VNO causou apenas alguns casos e surtos esporádicos de doença humana em África, Ásia e Europa (em França, em 1962, ocorreu o primeiro caso de encefalite humana por VNO (30)). No velho continente, apesar anterior evidência da circulação do vírus, o primeiro grande surto de doença neuroinvasiva humana ocorreu em 1996 na Roménia causando 393 casos com 17 mortes por encefalite e/ou meningite. Em 1997, foram também registados casos de doença humana

por VNO na República Checa (23, 30). Em 1999 o VNO foi detetado pela primeira vez no continente americano, nos Estados Unidos da América (EUA), tendo-se disseminado rapidamente por todo o continente com extrema eficácia. Com cerca de 30.000 casos humanos confirmados até à data e responsável, em 2002 e 2003, pelo maior surto de encefalite e meningite no hemisfério ocidental, o VNO é hoje a principal causa de meningoencefalite arboviral humana na América do Norte (19, 20).

Na última década, na Europa, a infeção por VNO em humanos ou cavalos foi descrita na Roménia (2001 e 2003-2011), Hungria (2001-2010), França (2003, 2004 e 2006), Grécia (2010 e 2011), Macedónia (2011), Albânia (2011), Ucrânia (2011), Itália (2008-2011), Espanha (2004 e 2010) e Portugal (2004), com todos os países referidos tendo já notificado casos humanos, que causaram cerca de 200 mortes (29, 31-33). No nosso país o VNO foi isolado pela primeira vez em mosquitos em 1971, mas apenas entre 1999-2002 e 2004-2010 (34) dois estudos revelaram a sua evidência serológica e clínica em aves não migratórias e cavalos, juntamente com a existência de mosquitos suscetíveis (35). Os únicos casos de doença humana confirmados em Portugal são os de dois turistas irlandeses que a terão contraído no Algarve em Julho de 2004; ainda nesse ano foi comprovada a presença do VNO em mosquitos na mesma zona (36). Recentemente, em Julho 2010, foi registado um caso provável de infeção por VNO contraído em Setúbal por uma residente local (31), contudo os testes definitivos realizados na Alemanha cerca de um mês depois revelaram-se negativos (37).

Como denominador comum a todas as áreas/países com casos de doença humana por VNO está o fato de integrarem rotas migratórias de aves, que aí chegam na Primavera, provenientes de zonas de África onde o vírus é endémico. A ocorrência de grandes surtos de doença humana correlaciona-se com a existência áreas urbanas sobrepovoadas com condições sanitárias precárias e/ou zonas húmidas, propícias à reprodução de mosquitos (31, 38-40).

### **2.3-Clinica**

Após a infeção pelo VNO há replicação vírica nos tecidos linfóides, com um pico de viremia cerca de 2-4 dias depois; o vírus penetra depois no SNC e invade os neurónios por mecanismos ainda não

completamente esclarecidos, mas que envolverão um aumento da permeabilidade da barreira hematoencefálica devida a uma produção de TNF- $\alpha$  em resposta à viremia (41). A infecção pelo VNO é assintomática em cerca de 80% dos indivíduos infetados. Os restantes 20%, após um período de incubação que varia de 2 a 14 dias, desenvolvem na sua grande maioria uma síndrome febril autolimitada inespecífica denominada de Febre do Nilo Ocidental (FNO). A FNO pode aparecer em todas as idades, mas a sua incidência baixa com o aumento da idade. Há início súbito de febre, astenia, mialgias difusas, cefaleias, arrepios, dor retro-orbital e adenomegalias. Na maioria dos casos, sintomas gastrointestinais como náuseas, vômitos e diarreia podem ser clinicamente proeminentes. Em 25-50% observa-se um exantema maculo-papular, não pruriginoso, no pescoço, tronco e extremidades e que está associado à doença clinicamente leve. A quase totalidade das pessoas com FNO recupera completamente e sem sequelas em menos de 7 dias (20, 42, 43).

Menos de 1% (cerca de 1/150) das pessoas infetadas pelo VNO apresentam Doença Neuroinvasiva (DNI), a qual se pode dividir genericamente em três entidades clínicas: Meningite do Nilo Ocidental (MNO), Encefalite do Nilo Ocidental (ENO) e Paralisia Flácida Aguda pelo VNO (PFA). Algumas séries de casos apontam para que 35% de casos de DNI pelo VNO sejam de MNO, 55% de ENO, com a percentagem de casos de PFA a ocupar um subgrupo de cada uma das outras duas categorias, embora possa também ocorrer isoladamente em cerca de 10% dos doentes com DNI. Na prática pode ocorrer alguma sobreposição destas entidades (20, 21, 44). Outras apresentações de DNI menos comuns podem surgir associadas aos quadros acima mencionados: cerebelite, encefalite do tronco cerebral, neuropatias cranianas e neuropatias/radiculopatias periféricas (45). Um maior risco (cerca de 40%) para desenvolver DNI e formas mais severas de FNO existe para imunodeprimidos, alcoólicos, transplantados e aqueles acima dos 50 anos. Pensa-se que a hipertensão, a diabetes *mellitus* e a doença cerebrovascular poderão também aumentar o risco de DNI, mas essa associação não está bem definida (41).

A MNO apresenta-se como uma meningite vírica (asséptica) com clínica inespecífica: febre de instalação aguda, fotofobia ou fonofobia e sinais de irritação meníngea. Nos estudos serológicos e do líquido cefalorraquidiano (LCR) encontramos alterações inespecíficas de meningite vírica (45).

A ENO apresenta-se com febre, astenia, cefaleias e alteração do estado de consciência ou da personalidade, podendo ocorrer outros sinais e sintomas comuns à FNO (vômitos, diarreia, rash, artralgias, adenopatias, mialgias) (21). Geralmente surgem sinais neurológicos focais com ataxia e discinésias que incluem estados hipercinéticos: tremor cinético ou em repouso (90%), mioclonias (muito específicas da ENO; 20-40%); ou estados hipocinéticos como o parkinsonismo (bradicinesia, rigidez e instabilidade postural; 70%) (46). O aparecimento de neuropatias cranianas surge em cerca de 20% dos doentes com ENO, mais frequentemente paralisia facial periférica uni ou bilateral e nistagmo ou vertigens devido ao atingimento do oitavo par craniano (46). Mais incomuns são as convulsões, disartria, disfagia ou manifestações oculares (45). Os achados laboratoriais são semelhantes à MNO.

A PFA causada pelo VNO aparece em cerca de 50% dos casos acompanhada de MNO e/ou ENO e, ao contrário destas, sem preferência etária (45). Surge pelo atingimento dos neurónios motores do corno anterior da medula espinhal, e manifesta-se subitamente e com rápida progressão (24-48h): fraqueza muscular flácida e assimétrica nos segmentos afetados, acompanhada de hiporreflexia/arreflexia nos mesmos. Os membros são os mais afetados (especialmente os inferiores), em padrões regionais e de intensidade diversos; mais raramente pode surgir paralisia diafragmática com risco de vida (44, 46). Mialgias dorsais difusas e diminuição da mímica facial são queixas comuns dos pacientes com FPA pelo VNO, com cerca de um terço manifestando também disfunção da motilidade intestinal e vesical. A fraqueza muscular aparece na maioria dos casos (84%) de forma pura, como síndrome tipo poliomielite (sem défices sensitivos associados), porém em cerca de 13% dos casos manifesta-se como uma síndrome de Guillain-Barré (com défices motores e sensitivos). Na fase final da doença podem surgir fasciculações seguidas de atrofia muscular marcada nos segmentos atingidos (44). Outras

manifestações da infeção pelo VNO foram descritas: coriorretinite e vitreíte; rabdomiólise, hepatite, pancreatite e miocardite. Todas são relativamente raras (43, 47, 48).

A taxa de mortalidade geral das infeções por VNO é cerca de 9%, devendo-se a casos de DNI. Apesar da escassez de dados e da grande variabilidade entre casos, assume-se que a MNO possa deixar poucas ou nenhuma sequelas nos casos que recuperam da infeção. A ENO tem pior prognóstico, com uma mortalidade a rondar os 12-15% e que pode ir até aos 35% em doentes idosos. As sequelas deixadas nos casos de ENO ou de meningoencefalite são relativamente frequentes e incluem fadiga, mialgias, tremor residual, parkinsonismo ou outros de carácter neurológico por meses, anos, ou até para toda a vida. Não se registou correlação entre a severidade dos sintomas, os achados imagiológicos e a recuperação após doença; a idade jovem é o único fator de melhor prognóstico. Finalmente, os doentes com PFA por VNO são os que possuem o pior prognóstico de recuperação funcional, mantendo na sua maioria fraqueza muscular duradoura (32, 44, 46).

### **3 – Vírus da Encefalite da Carraça (VEC):**

#### **3.1-O Vírus**

O VEC é, tal como o VNO, o Dengue e a Febre Amarela, um vírus ARN de cadeia simples pertencente à família *Flaviviridae*, género *Flavivirus*, mas ao contrário destes, o VEC tem como principal vetor artrópode a carraça e não o mosquito. Este vírus tem três subtipos: o europeu, o siberiano e o oriental, que variam na sua distribuição geográfica, na espécie de carraça que usam como vetor (*Ixodes ricinus* para o subtipo europeu e *Ixodes persulcatus* para os restantes), nalgumas características clínicas, e na morbi-mortalidade causada. Devido à área de distribuição dos vetores há alguma sobreposição dos três subtipos víricos, contudo a doença na Europa deve-se praticamente só ao subtipo europeu, o único abordado aqui. O ciclo de vida do VEC está representado na Figura 1. As carraças têm atividade sazonal, entre o início da Primavera e o final do Outono (quando a temperatura é superior a 6°C e a humidade acima dos 85%). Esta atividade dos vetores confere à doença essa mesma sazonalidade (49-53).

O Homem contrai acidentalmente a infeção pela mordedura de qualquer um dos estádios da carraça ou através do consumo de leite não pasteurizado/queijo proveniente de gado infetado (hoje de pequena importância). Casos isolados de transmissão da doença através de amamentação, transfusão de sangue, contacto com cadáveres de gado infetado e exposição laboratorial ao VEC foram também registados (50, 54).



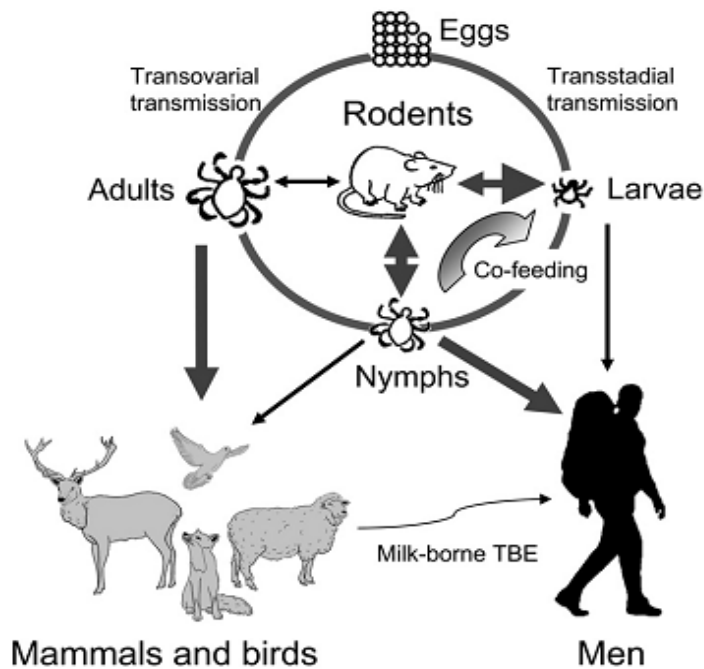


Figura 1: Transmissão do Vírus da Encefalite da Carraça (VEC) e ciclo de vida de carraças *Ixodes* (cortesia de Dr. Daniel Ruzek, Ph.D; com permissão). TBE (*tick-borne encephalitis*)

### 3.2-Epidemiologia

A Encefalite da Carraça (EC) foi descrita como doença pela primeira vez na Áustria em 1931 e o seu agente isolado em 1937. Afeta uma larga área, desde o Japão à França, distribuindo-se de acordo com a presença do seu vetor (*Ixodes spp*) e de condições ambientais favoráveis, em focos naturais. A sua distribuição na Europa em Janeiro de 2012 encontra-se representada na Figura 2. Entre 1974 e 2003 o número de casos aumentou cerca de 400% na Europa. É atualmente a doença vírica transmitida por carraça mais importante na Europa, com mais de 3.000 casos humanos anualmente (excluindo a Rússia) e, apesar de flutuações na incidência anual de cada país na última década, apresenta uma tendência geral mas inequívoca de aumento (picos de incidência em 2006 e 2009). Nos últimos anos assistiu-se também a uma expansão geográfica da EC, com novos focos de doença identificados na grande maioria dos países afetados, numa clara tendência expansiva para norte, oeste e regiões de maior altitude. Em 2010 a EC era endémica em 27 países europeus (16 destes como doença de declaração obrigatória), sendo o Reino Unido, Irlanda, Bélgica, Holanda, Espanha e Portugal os únicos

países sem casos autóctones registados. Apesar desta tendência emergente da EC, no caso exemplar e único da Áustria o número de casos tem tido um declínio estável graças ao programa vacinal nacional implementado em 1981. No obstante o continuado risco de expansão natural da EC, há hoje a hipótese de travar as incidências crescentes através da vacinação. Existem duas vacinas humanas disponíveis em 28 países europeus, cuja administração consiste em três doses, com reforço de 5 em 5 anos (3 em 3 para quem esteja acima dos 60 anos). Com eficácia a rondar os 99% e boa tolerância, mostraram já constituir a melhor forma de inverter o aumento da incidência da EC. Em alguns países afetados pela EC os programas de vacinação são apenas para populações em zonas de risco; noutros ainda a vacinação é recomendada, mas opcional. Apesar da possibilidade (1:10000) de um turista não vacinado contrair EC em zonas endémicas, em Portugal e em alguns dos países com poucos/nenhuns casos de EC, a informação existente acerca da doença e zonas de risco para adquirir a infeção são escassas. Ainda assim a vacinação é opcional e recomendada a turistas que viagem zonas de risco (54-61). De referir a importância de aferir a vacinação prévia do doente (contra VEC ou Febre Amarela), devido à reatividade cruzada da serologia, aquando do diagnóstico.

## TBE\*/FSME in Europe 2011

\* Tick-Borne Encephalitis / Frühsommer-Meningoenzephalitis

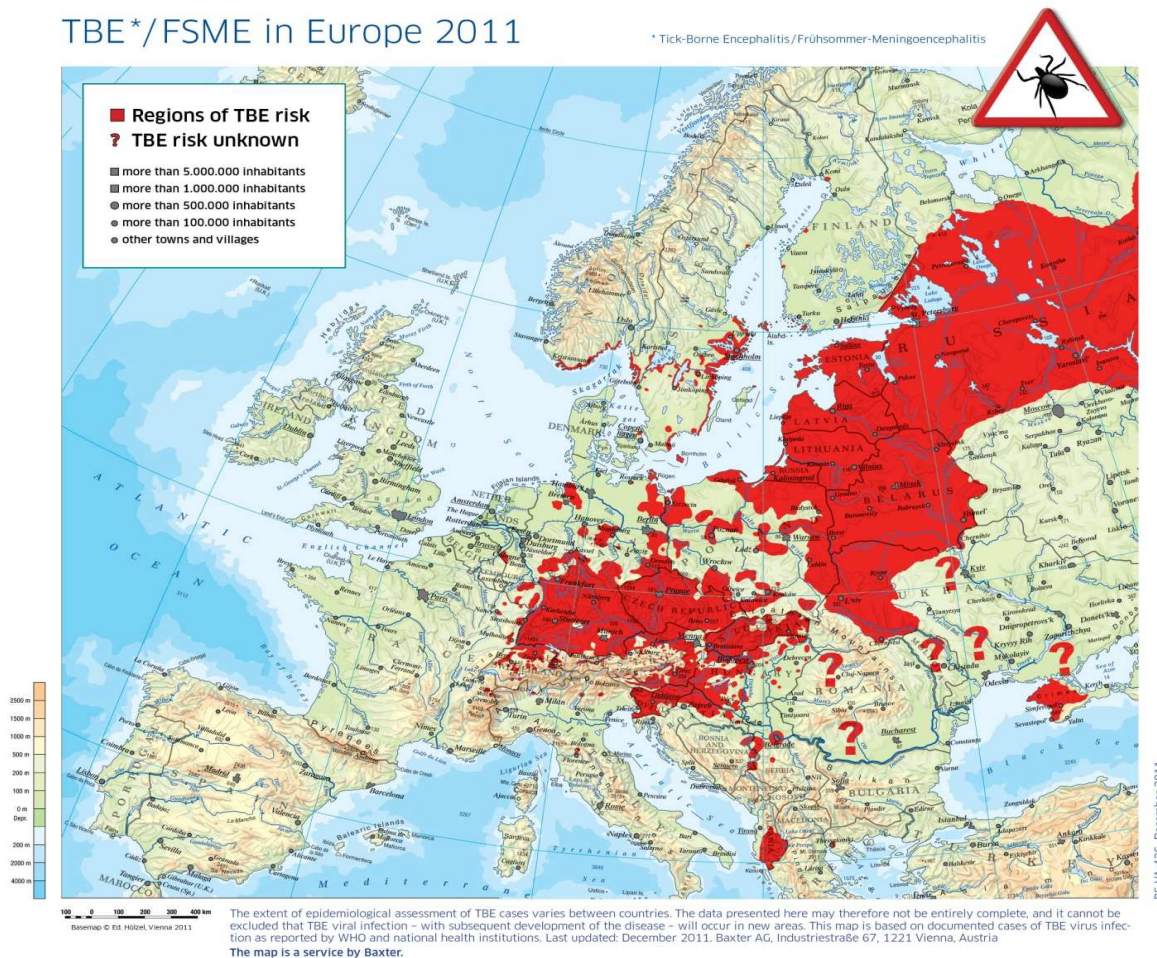


Figura 2: Zonas de Encefalite da Carrça (EC) na Europa em Dezembro de 2011 (cortesia de Baxter AG, Austria; com permissão). TBE (*tick-borne encephalitis*)

### 3.3-Clínica

Após mordedura por uma carraça infetada (percebida por dois terços dos doentes) segue-se um período de incubação de 7-14 dias. A EC é sintomática em 20-30% dos infetados e nestes tem normalmente (72-87%) um curso bifásico, com uma primeira fase virémica seguida de um período assintomático de uma semana, após o qual surgem os sinais/sintomas de doença neuroinvasiva. As formas monofásicas de EC compreendem apenas a fase neuroinvasiva da doença e associam-se a pior prognóstico; em casos raros registou-se apenas síndrome febril sem envolvimento do SNC: “forma abortiva da EC”. A infeção contraída pelo consumo de leite origina a “Febre do leite bifásica”, com

curso semelhante à EC clássica mas manifestando-se com clínica menos severa, menor envolvimento do SNC e melhor prognóstico. A EC tem maior gravidade com o aumento da idade dos doentes e ocorre mais frequentemente em homens (53, 54, 62, 63).

A fase virémica manifesta-se através de febre acompanhada de outra sintomatologia e alterações analíticas inespecíficas, durando em média cinco dias. Apesar das diferentes classificações clínicas a segunda fase da doença aguda manifesta-se como: meningite (cerca de 45%; com o melhor prognóstico), meningoencefalite (cerca de 45%) ou meningoencefalomielite (cerca de 10%; a forma mais severa e com pior prognóstico). As manifestações mais comuns da EC são relativamente inespecíficas de outras infeções víricas do SNC: febre alta, náuseas, vômitos, vertigens, cefaleias, meningismo, alterações do estado de consciência, sinais neurológicos focais (ataxia cerebelosa é o mais típico da EC; tremor e disfasia são também frequentes) e atingimento mielítico/radicular variado. O atingimento de nervos cranianos surge em cerca de 10% dos doentes com EC, com manifestações predominantemente oculares, facial e faríngea. O atingimento mielítico/radicular (que raramente surge isolado (64)) na meningoencefalomielite por VEC envolve preferencialmente os membros superiores, regiões proximais dos membros e o pescoço. Pode surgir como uma paralisia flácida do tipo poliomielítico (anteriormente descrito para o VNO) ou como uma síndrome mielorradiculítica caracterizada por paresia, hiporreflexia, parestesias e mialgias intensas no dorso, membros e pescoço. Por vezes os dois tipos sobrepõem-se, com a mielorradiculite precedendo a paralisia. O atingimento severo do tronco cerebral, paralisia diafragmática e o edema cerebral são os principais responsáveis pela mortalidade (1-3%) (53, 54, 63, 65-68).

Apesar da baixa mortalidade, as sequelas da EC são comuns. Uma síndrome pós-encefalítica está descrita, e afeta 35-58% dos doentes com EC. Manifesta-se com distúrbios no equilíbrio e coordenação, cefaleias, disfasia, défices auditivos, paresia/paralisia muscular e perturbações neuropsiquiátricas (défice cognitivo, baixa tolerância ao stress emocional, irritabilidade). Apesar da recuperação geralmente ocorrer, a doença grave associa-se a sequelas e recuperação incompleta (62, 65-68). Nas crianças e adolescentes a EC tende a ser uma doença menos grave que nos adultos, uma

vez que se manifesta maioritariamente como meningite. Apesar da associação entre maior idade e gravidade da doença, existem casos de doença grave e sequelas permanentes em crianças e recém-nascidos (53, 54, 69, 70).

Os outros dois subtipos do VEC (Sibéria e Oriental) acarretam maior severidade clínica da doença aguda, uma evolução crónica da EC, e maior mortalidade (62, 63, 66).

## **4 – Vírus Toscana (VTOS):**

### **4.1-O Vírus**

O VTOS é um arbovírus de ARN de cadeia simples. Pertence à família *Bunyaviridae* e ao género *Phlebovirus*. Dos flebovírus, só o Vírus Toscana, o Nápoles e o Sicília circulam na Europa, embora atualmente apenas o VTOS seja causador de doença neste continente e o único dos três com atingimento do SNC (71).

O VTOS tem como vetores identificados as espécies de flebótomos *Sergentomyia minuta*, *Phlebotomus perniciosus* e *Phlebotomus perfiliewi*, mas apenas as duas últimas se alimentam em humanos. Sabe-se que o vírus se transmite entre os flebótomos de forma vertical (trans-ovárica) e também horizontal (sexual). Não estão, até à data, identificados reservatórios vertebrados do vírus, apesar da sua deteção em mamíferos, nomeadamente roedores, morcegos e gado doméstico. A distribuição do VTOS é limitada pela existência do vetor, restringindo-se, portanto, a regiões com temperaturas entre os 17°C e os 31°C e humidades altas. A doença tem, então, sazonalidade estival, de Junho a Outubro, com pico de incidência em Agosto. Apenas flebótomos- fêmea são hematófagos. A infeção humana pelo VTOS é contraída pela picada de um flebótomo fêmea infetado, ocorrendo maioritariamente durante a tarde e noite, quando a atividade dos flebótomos é maior e em zonas rurais onde estes são mais comuns (71-74). A distribuição dos *Phlebotomus perniciosus* e *Phlebotomus perfiliewi*, em 2011, encontra-se registada na Figura 3.

### **4.2-Epidemiologia**

O VTOS deve o seu nome à região da Toscânia, Itália, onde foi identificado pela primeira vez em 1971 e continua a ser o principal responsável por meningites víricas no Verão (75). Os primeiros casos de doença neuroinvasiva remontam à década de 80, com casos de meningite asséptica em doentes dessa região italiana e num turista Sueco que terá contraído a infeção no Algarve em 1985 (76). Há atualmente evidência da circulação de pelo menos duas estirpes do VTOS, após identificação de uma

nova estirpe diversa da originalmente isolada na Toscana. As características clinico-epidemiológicas desta nova estirpe parecerem diferir e necessitam ser aprofundadas, havendo já indícios que a relacionam com maior patogenicidade em populações de zonas não endémicas (77, 78). A atividade do VTOS decorre nos meses de Verão na zona da bacia do mediterrâneo, especialmente em Itália, Espanha, Chipre e Portugal. Estudos na Toscana e Sicília e em Granada revelaram seroprevalências populacionais de 20%, 33% e 25%, respetivamente (79-81). A juntar a estes países, nesta última década foram registados casos autóctones em França, Alemanha, Eslovénia, Grécia, Turquia e Bósnia e Herzegovina. A atividade do VTOS foi também já detetada na Suíça, Holanda, Dinamarca, Suécia, Marrocos e Argélia através de estudos de seroprevalência e/ou casos importados de países endémicos (72-74, 82-84). A seropositividade populacional e número de casos de doença, em países endémicos, são superiores em adultos (idade-dependente) e em áreas rurais (74, 79, 81, 85).

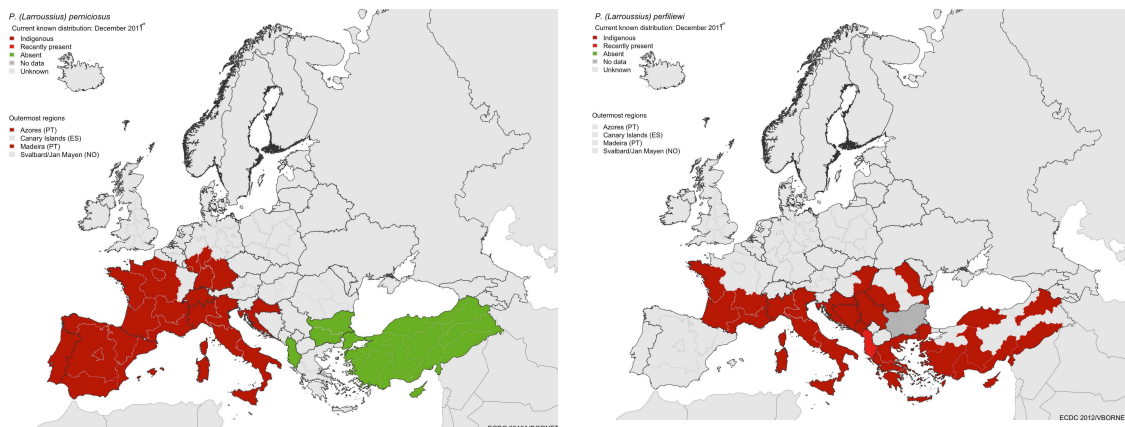


Figura 3: Distribuição conhecida (Dezembro 2011) do *Phlebotomus perniciosus* (esquerda) e *Phlebotomus perfiliewi* (direita). Vermelho: indígena; Vermelho claro: recentemente presente; Verde: ausente; Cinzento: desconhecido. Cortesia de European Centre of Disease Prevention and Control (ECDC), com permissão.

Em Portugal, além do caso de meningoencefalite de um turista sueco em 1985, um turista alemão, em 1996, desenvolveu meningite após ter regressado de Coimbra. Mais recentemente, no Porto, entre

2002 e 2005, o VTOS foi identificado como agente causal de 5,6% dos doentes estudados com meningite asséptica (86). Num outro estudo, entre 2004 e 2008, foi detetada uma seroprevalência de 4,2% em doentes com doença neurológica, com quatro casos de meningite e dois de meningoencefalite. Dada a distribuição do *P. perniciosus* e os casos de doença registados de norte a sul, e com a ausência de seropositividade em amostras dos Açores e Madeira, de pressupõe-se a distribuição e atividade do VTOS por todo o território de Portugal continental (76).

#### **4.3-Clínica**

O VTOS tem um período de incubação de três a seis dias, com um período de viremia de três dias. Dada a elevada seroprevalência encontrada em populações onde o TVOS é endémico supõe-se que grande parte das infeções seja assintomática ou se manifestem como síndrome gripal semelhante à Febre dos Flebótomos. Na doença neuroinvasiva, o quadro clínico é maioritariamente de meningite asséptica, em menor percentagem de meningoencefalite e raramente encefalite. Exantema no tronco e membros pode acompanhar, raramente, quer a doença neuroinvasiva, quer a apresentação gripal. Envolvimento sistémico (linfadenopatia difusa, hepatoesplenomegalia, coagulopatia e nefropatia (87)) é observado raramente, acompanhando formas neuroinvasivas de doença. Quer a sintomatologia quer a clínica ou imagiologia não apresentam qualquer característica distintiva de outras infeções víricas do SNC (72, 74, 88-94). A infeção por VTOS em crianças parece ligeiramente menos frequente (com a incidência aumentando a partir dos 10 anos de idade) e tem normalmente um curso assintomático. Quando sintomática, é-o normalmente como meningite asséptica ou raramente meningoencefalite; ambas são de menor gravidade relativamente aos casos em adultos (79).

As infeções por VTOS apresentam geralmente um curso benigno, com excelente recuperação e internamento médio de uma a duas semanas (86, 90, 93). Todavia algumas sequelas/complicações foram já citadas: surdez neurossensorial, hidrocefalia, complicações isquémicas e alterações de personalidade (87, 92, 95, 96). Até à data um caso de doença fatal por VTOS foi registado, num doente idosos que desenvolveu encefalite (97).



O facto da infeção pelo VTOS ser muitas vezes assintomática/pauci-sintomática leva a uma provável subestimação das taxas de infeção em países onde o vírus circula. O VTOS deve ser considerado como possível agente etiológico em doentes com infeções do SNC ou síndrome febril em países onde este vírus circula ou em turistas que neles tenham estado, durante os meses de Verão. Estudos revelam que o VTOS é um dos três vírus mais frequentemente associados a meningite asséptica, especialmente no centro e sul de Itália, mas também em Portugal e Espanha. Apesar disso, no nosso país o VTOS é pouco reconhecido pelos clínicos como causador de doença (72, 75, 76, 80, 86, 88, 93).

## 5 – Diagnóstico e Tratamento

O diagnóstico da infecção pelos vírus abordados é relativamente inespecífico. Inicia-se pela suspeita clínica das síndromes num favorável contexto epidemiológico: residência ou viagem para zona de transmissão e sazonalidade da doença em causa. Apesar de algumas singularidades de cada vírus, os achados clínicos principais são comuns: febre e cefaleias, acompanhados ou não de sinais de disfunção cerebral (alterações do estado mental e do comportamento, convulsões, sinais neurológicos focais, paresias) e/ou sinais específicos de atingimento meníngeo (rigidez da nuca, sinal de Kernig e de Brudzinski). No estudo do LCR é comum o aumento das células (predomínio de linfócitos), proteínas normais ou pouco aumentadas e níveis de glicose normais. Também os achados nos exames imagiológicos são, usualmente, inespecíficos de atingimento meníngeo, encefálico e mielítico (17, 98). Para efetuar o diagnóstico específico o *gold-standard* continua a ser o moroso e raramente disponível isolamento do vírus por cultura: no sangue, LCR ou tecidos. Desta forma o diagnóstico de infecção aguda é feito de forma indireta, pela serologia: deteção (por ELISA ou Imunofluorescência Indireta) da presença de anticorpos IgM anti-vírus no LCR ou sangue ou elevação dos títulos de IgG específica em amostras consecutivas. Devido à reatividade cruzada entre espécies do mesmo género de flavivírus e flebovírus, uma análise confirmatória por PRNT (*Plaque Reduction Neutralization Test*) deve ser feita num centro de referência. No caso específico do VEC e VTOS, avanços na técnica de RT-PCR (*Reverse Transcription Polimerase Chain Reaction*) possibilitam elevada sensibilidade no diagnóstico precoce da infecção, quando a serologia pode ser negativa. No caso do VNO a mesma técnica apresenta limitada sensibilidade devida à ausência do vírus no sangue e LCR na altura do início da sintomatologia no doente (20, 21, 43, 45, 62, 72, 86, 99-101).

Apenas para o VEC existe vacinação disponível para humanos. Não existe terapêutica dirigida para as infeções por VNO, VEC e VTOS, portanto o tratamento é apenas de suporte e dependente da gravidade neurológica, podendo requerer admissão numa unidade de cuidados intensivos. No caso da Hipertensão Intracraniana pode estar indicado tratamento anti-edematoso, com ou sem monitorização da pressão intracraniana, intubação para proteção da via aérea ou mesmo necessidade de suporte

ventilativo. Tratamento anti-convulsionante, fluidoterapia, correção eletrolítica, analgesia e antipirese são também dirigidos ao controle sintomatológico dos doentes. Numa fase posterior nos doentes com sequelas neurológicas é fundamental a reabilitação psico-motora assim como manter tratamento de eventual epilepsia sequelar (32, 46, 63, 90, 99).

## 6 – Conclusões

Conforme abordado na introdução e, apesar das especificidades individuais, vários fatores contribuíram e/ou contribuirão para a emergência dos três vírus abordados neste trabalho:

- Maior informação e atenção dada a estes vírus na Europa. Salienta-se o trabalho da ENIVD, ISW-TBE e ECDC. Também a melhoria dos meios diagnósticos, contribuem para um aumento dos casos registados.

- As alterações climáticas decorrentes do aquecimento global influenciam a distribuição de vetores e reservatórios (logo dos vírus), permitindo a sua expansão a áreas/países não afetados no presente. Tal efeito verifica-se nas alterações dos ciclos migratórios das aves infetadas com o VNO e na fixação de populações de mosquitos em novas áreas (29, 31, 102). Também na EC, a distribuição geográfica das populações de carraças Ixodes encontra-se em expansão para Norte, Oeste e para zonas de maior altitude (55, 57, 61).

- As alterações político-sociais e demográficas registadas na Europa condicionam mudanças que podem propiciar a emergência dos vírus. Assim, os maiores surtos Europeus do VNO (Roménia em 1996 e 2010 e Grécia em 2010 e 2011) ocorreram em zonas sobrepovoadas e com deficientes condições sanitárias propícias à reprodução de mosquitos (31, 38-40). O aumento de atividades de lazer/recreativas campestres ou a exploração de novas zonas agrícolas favorecem um maior contato entre populações e carraças infetadas com o VEC (103, 104) ou flebótomos com VTOS (81, 89). Para qualquer um dos três vírus, as cada vez mais frequentes movimentações de pessoas e animais possibilita a expansão vírica para além das suas tradicionais zonas/países endémicos.

- A evolução vírica desempenha um papel importante na emergência dos vírus. A emergência de uma estirpe do VNO, de maior neurovirulência, acarreta preocupações no seu impacto, ainda mal estudado, na dinâmica e curso da doença (19, 102). Também a reconhecimento de uma nova estirpe de VTOS,

distinta da original isolada na Toscana, pode desempenhar um importante papel na emergência deste vírus, cuja atividade tem estado até agora relativamente circunscrita à bacia mediterrânica (77).

- Apesar da evolução recente dos métodos de diagnóstico, a maioria das infeções víricas do SNC continuam sem diagnóstico etiológico específico, não sendo possível uma análise fidedigna do real contributo de cada vírus para o total de casos. A falta de uma definição internacional unificada de casos-padrão, de algoritmos e métodos de diagnóstico para a maioria destes vírus, assim como o facto de não serem doenças de declaração obrigatória na grande maioria dos países europeus contribuem para esta indefinição (105). O facto de apenas existirem terapêuticas dirigidas para alguns vírus como Vírus Herpes Simplex e o Vírus Varicela-Zoster leva a que na prática o diagnóstico etiológico se dirija para os que têm tratamento específico, permanecendo todos os outros vírus num grande grupo cujo tratamento comum passa por cuidados de suporte e tratamento sintomático, deixando para segundo plano a investigação etiológica (106).

## 7 – Futuro

Várias recomendações podem ser feitas para o futuro, no sentido de tentar prever e deter a expansão destes três vírus na Europa, assim como melhorar a abordagem à doença por eles causada:

- Incrementar/ampliar sistemas de vigilância epidemiológica e criação programas de estudo europeus dedicados ao VNO e VTOS, à semelhança do já existente ISW-TBE (para a EC). Esta parece a melhor forma de acompanhar a expansão e impacto destes vírus.

- Mais estudos acerca da ecologia e patogenia víricas, principalmente para o pouco estudado VTOS, mas também para o VNO (pouco estudado na Europa). Tal permitirá perceber a evolução destes vírus mas também para tentar obter soluções terapêuticas ou profiláticas dedicadas (p.ex. à semelhança da vacina para o VEC). Ademais, perceber a dinâmica destes vírus no nosso continente permitirá desenvolver estratégias de contenção da sua expansão.

- Alargar a vacinação populacional obrigatória para os países onde o VEC circula. O exemplo da Áustria, único país onde tal já ocorre, tem mostrado elevado sucesso na redução dos casos de doença observados.

- Educação às populações em maior risco de contrair doença, para a evicção do contato/exposição aos vetores víricos, assim como o alerta a quem se desloca para tais zonas/países (em turismo ou em trabalho). A respeito do VTOS, deverá haver uma maior sensibilização e informação aos clínicos, dada para a elevada frequência com que causa meningite vírica nos países onde circula.

- Uniformização de critérios diagnósticos (clínicos e laboratoriais) a nível Europeu; criação de caso-modelo de diagnóstico e abordagem a doentes para o VTOS (já existente para VNO e VEC (32)). Designação das infeções por VNO, VEC e VTOS como doenças de declaração obrigatória em todos os países europeus.

## Bibliografia

1. Fauci AS, Touchette NA, Folkers GK. Emerging infectious diseases: a 10-year perspective from the National Institute of Allergy and Infectious Diseases. *Emerging infectious diseases*. 2005;11(4):519-25. Epub 2005/04/15.
2. Morens DM, Folkers GK, Fauci AS. The challenge of emerging and re-emerging infectious diseases. *Nature*. 2004;430(6996):242-9. Epub 2004/07/09.
3. Niedrig M, Donoso-Mantke O, Schadler R. The European Network for Diagnostics of Imported Viral Diseases (ENIVD)--12 years of strengthening the laboratory diagnostic capacity in Europe. *Euro surveillance : bulletin europeen sur les maladies transmissibles = European communicable disease bulletin*. 2007;12(4):E070419 5. Epub 2007/09/18.
4. Feldmann H, Czub M, Jones S, Dick D, Garbutt M, Grolla A, et al. Emerging and re-emerging infectious diseases. *Medical microbiology and immunology*. 2002;191(2):63-74. Epub 2002/11/01.
5. Taylor LH, Latham SM, Woolhouse ME. Risk factors for human disease emergence. *Philosophical transactions of the Royal Society of London Series B, Biological sciences*. 2001;356(1411):983-9. Epub 2001/08/23.
6. Woolhouse ME, Gowtage-Sequeria S. Host range and emerging and reemerging pathogens. *Emerging infectious diseases*. 2005;11(12):1842-7. Epub 2006/02/21.
7. Jones KE, Patel NG, Levy MA, Storeygard A, Balk D, Gittleman JL, et al. Global trends in emerging infectious diseases. *Nature*. 2008;451(7181):990-3. Epub 2008/02/22.
8. Olival KJ, Daszak P. The ecology of emerging neurotropic viruses. *Journal of neurovirology*. 2005;11(5):441-6. Epub 2005/11/17.
9. Calisher CH, Dodet B, Griffin D. Emergence and control of zoonotic viral encephalitis. *Emerging infectious diseases*. 2003;9(8):1029-30. Epub 2003/09/17.
10. Griffin DE. Emergence and re-emergence of viral diseases of the central nervous system. *Progress in neurobiology*. 2010;91(2):95-101. Epub 2009/12/17.
11. Pugliese A, Beltramo T, Torre D. Emerging and re-emerging viral infections in Europe. *Cell biochemistry and function*. 2007;25(1):1-13. Epub 2006/09/01.
12. Gould EA, Higgs S, Buckley A, Gritsun TS. Potential arbovirus emergence and implications for the United Kingdom. *Emerging infectious diseases*. 2006;12(4):549-55. Epub 2006/05/18.
13. Kovats RS, Campbell-Lendrum DH, McMichael AJ, Woodward A, Cox JS. Early effects of climate change: do they include changes in vector-borne disease? *Philosophical transactions of the Royal Society of London Series B, Biological sciences*. 2001;356(1411):1057-68. Epub 2001/08/23.
14. Kallio-Kokko H, Uzcategui N, Vapalahti O, Vaheri A. Viral zoonoses in Europe. *FEMS microbiology reviews*. 2005;29(5):1051-77. Epub 2005/07/19.
15. Gubler DJ. Human arbovirus infections worldwide. In: White DJMDL, editor. *West Nile Virus: Detection, Surveillance, and Control* 2001. p. 13-24.
16. Weaver SC, Reisen WK. Present and future arboviral threats. *Antiviral research*. 2010;85(2):328-45. Epub 2009/10/28.
17. Somand D, Meurer W. Central nervous system infections. *Emergency medicine clinics of North America*. 2009;27(1):89-100, ix. Epub 2009/02/17.
18. Hollidge BS, Gonzalez-Scarano F, Soldan SS. Arboviral encephalitides: transmission, emergence, and pathogenesis. *Journal of neuroimmune pharmacology : the official journal of the Society on NeuroImmune Pharmacology*. 2010;5(3):428-42. Epub 2010/07/24.
19. Ulbert S. West Nile virus: the complex biology of an emerging pathogen. *Intervirology*. 2011;54(4):171-84. Epub 2011/05/18.
20. Kramer LD, Li J, Shi PY. West Nile virus. *Lancet neurology*. 2007;6(2):171-81. Epub 2007/01/24.
21. Davis LE, DeBiasi R, Goade DE, Haaland KY, Harrington JA, Harnar JB, et al. West Nile virus neuroinvasive disease. *Annals of neurology*. 2006;60(3):286-300. Epub 2006/09/20.

22. Miller BR, Nasci RS, Godsey MS, Savage HM, Lutwama JJ, Lanciotti RS, et al. First field evidence for natural vertical transmission of West Nile virus in *Culex univittatus* complex mosquitoes from Rift Valley province, Kenya. *The American journal of tropical medicine and hygiene*. 2000;62(2):240-6. Epub 2000/05/17.
23. Zeller HG, Schuffenecker I. West Nile virus: an overview of its spread in Europe and the Mediterranean basin in contrast to its spread in the Americas. *European journal of clinical microbiology & infectious diseases* : official publication of the European Society of Clinical Microbiology. 2004;23(3):147-56. Epub 2004/02/27.
24. Hayes EB, Komar N, Nasci RS, Montgomery SP, O'Leary DR, Campbell GL. Epidemiology and transmission dynamics of West Nile virus disease. *Emerging infectious diseases*. 2005;11(8):1167-73. Epub 2005/08/17.
25. Hayes EB, O'Leary DR. West Nile virus infection: a pediatric perspective. *Pediatrics*. 2004;113(5):1375-81. Epub 2004/05/04.
26. Iwamoto M, Jernigan DB, Guasch A, Trepka MJ, Blackmore CG, Hellinger WC, et al. Transmission of West Nile virus from an organ donor to four transplant recipients. *The New England journal of medicine*. 2003;348(22):2196-203. Epub 2003/05/30.
27. Trevejo RT, Eidson M. Zoonosis update: West Nile virus. *Journal of the American Veterinary Medical Association*. 2008;232(9):1302-9. Epub 2008/05/02.
28. Intrauterine West Nile virus infection--New York, 2002. *MMWR Morbidity and mortality weekly report*. 2002;51(50):1135-6. Epub 2003/01/23.
29. Reiter P. West Nile virus in Europe: understanding the present to gauge the future. *Euro surveillance* : bulletin europeen sur les maladies transmissibles = European communicable disease bulletin. 2010;15(10):19508. Epub 2010/04/21.
30. Murgue B, Murri S, Triki H, Deubel V, Zeller HG. West Nile in the Mediterranean basin: 1950-2000. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 2001;951:117-26. Epub 2002/01/19.
31. Calistri P, Giovannini A, Hubalek Z, Ionescu A, Monaco F, Savini G, et al. Epidemiology of west nile in europe and in the mediterranean basin. *The open virology journal*. 2010;4:29-37. Epub 2010/06/03.
32. ECDC.  
[http://ecdc.europa.eu/en/healthtopics/west\\_nile\\_fever/basic\\_facts/Pages/factsheet\\_health\\_professionals.aspx](http://ecdc.europa.eu/en/healthtopics/west_nile_fever/basic_facts/Pages/factsheet_health_professionals.aspx)
- [http://ecdc.europa.eu/en/healthtopics/tick\\_borne\\_diseases/tick\\_borne\\_encephalitis/basic\\_facts/Pages/factsheet\\_health\\_professionals.aspx](http://ecdc.europa.eu/en/healthtopics/tick_borne_diseases/tick_borne_encephalitis/basic_facts/Pages/factsheet_health_professionals.aspx). [Internet]: European Centre for Disease Prevention and Control; 2011 [updated 2011-12-30; cited 2011 2011-12-30].
33. International Society for Infectious Diseases. PromMED-mail. International Society for Infectious Diseases; [updated 2011-30-12; cited 2011 2011-12-30]; Available from: [www.promedmail.org](http://www.promedmail.org).
34. Barros SC, Ramos F, Fagulha T, Duarte M, Henriques M, Luis T, et al. Serological evidence of West Nile virus circulation in Portugal. *Veterinary microbiology*. 2011;152(3-4):407-10. Epub 2011/06/18.
35. Almeida AP, Freitas FB, Novo MT, Sousa CA, Rodrigues JC, Alves R, et al. Mosquito surveys and West Nile virus screening in two different areas of southern Portugal, 2004-2007. *Vector borne and zoonotic diseases (Larchmont, NY)*. 2010;10(7):673-80. Epub 2010/09/22.
36. Esteves A, Almeida AP, Galao RP, Parreira R, Piedade J, Rodrigues JC, et al. West Nile virus in Southern Portugal, 2004. *Vector borne and zoonotic diseases (Larchmont, NY)*. 2005;5(4):410-3. Epub 2006/01/19.
37. Sapo Notícias. Não há casos do vírus do Nilo em Portugal. *Sapo Notícias*; 2011 [updated 2010-09-09; cited 2011 2011-11-07]; Available from: <http://tvnet.sapo.pt/noticias/detalhes.php?id=61344>.



38. Danis K, Papa A, Papanikolaou E, Dougas G, Terzaki I, Baka A, et al. Ongoing outbreak of West Nile virus infection in humans, Greece, July to August 2011. *Euro surveillance : bulletin europeen sur les maladies transmissibles = European communicable disease bulletin*. 2011;16(34). Epub 2011/09/10.
39. Danis K, Papa A, Theocharopoulos G, Dougas G, Athanasiou M, Detsis M, et al. Outbreak of West Nile virus infection in Greece, 2010. *Emerging infectious diseases*. 2011;17(10):1868-72. Epub 2011/10/18.
40. Sirbu A, Ceianu CS, Panculescu-Gatej RI, Vazquez A, Tenorio A, Rebreanu R, et al. Outbreak of West Nile virus infection in humans, Romania, July to October 2010. *Euro surveillance : bulletin europeen sur les maladies transmissibles = European communicable disease bulletin*. 2011;16(2). Epub 2011/01/22.
41. Gyure KA. West Nile Virus Infections. *Journal of Neuropathology and Experimental Neurology*. 2009;68(10):1053-60.
42. Rossi SL, Ross TM, Evans JD. West Nile virus. *Clinics in laboratory medicine*. 2010;30(1):47-65. Epub 2010/06/02.
43. Sejvar JJ, Marfin AA. Manifestations of West Nile neuroinvasive disease. *Reviews in medical virology*. 2006;16(4):209-24. Epub 2006/08/15.
44. Sejvar JJ, Bode AV, Marfin AA, Campbell GL, Ewing D, Mazowiecki M, et al. West Nile virus-associated flaccid paralysis. *Emerging infectious diseases*. 2005;11(7):1021-7. Epub 2005/07/19.
45. DeBiasi RL, Tyler KL. West Nile virus meningoencephalitis. *Nature clinical practice Neurology*. 2006;2(5):264-75. Epub 2006/08/26.
46. Sejvar JJ, Haddad MB, Tierney BC, Campbell GL, Marfin AA, Van Gerpen JA, et al. Neurologic manifestations and outcome of West Nile virus infection. *JAMA : the journal of the American Medical Association*. 2003;290(4):511-5. Epub 2003/07/24.
47. Koevary SB. Ocular involvement in patients infected by the West Nile virus. *Optometry (St Louis, Mo)*. 2005;76(10):609-12. Epub 2005/10/19.
48. Craven RB, Roehrig JT. West Nile virus. *JAMA : the journal of the American Medical Association*. 2001;286(6):651-3. Epub 2001/08/10.
49. Suss J. Epidemiology and ecology of TBE relevant to the production of effective vaccines. *Vaccine*. 2003;21:S19-S35.
50. Gritsun TS, Lashkevich VA, Gould EA. Tick-borne encephalitis. *Antiviral research*. 2003;57(1-2):129-46. Epub 2003/03/05.
51. Randolph SE, Green RM, Peacey MF, Rogers DJ. Seasonal synchrony: the key to tick-borne encephalitis foci identified by satellite data. *Parasitology*. 2000;121 ( Pt 1):15-23. Epub 2000/11/21.
52. Robertson SJ, Mitzel DN, Taylor RT, Best SM, Bloom ME. Tick-borne flaviviruses: dissecting host immune responses and virus countermeasures. *Immunologic research*. 2009;43(1-3):172-86. Epub 2008/10/09.
53. Ruzek D, Dobler G, Donoso Mantke O. Tick-borne encephalitis: pathogenesis and clinical implications. *Travel medicine and infectious disease*. 2010;8(4):223-32. Epub 2010/10/26.
54. Lindquist L, Vapalahti O. Tick-borne encephalitis. *Lancet*. 2008;371(9627):1861-71. Epub 2008/06/03.
55. Petri E, Gniel D, Zent O. Tick-borne encephalitis (TBE) trends in epidemiology and current and future management. *Travel medicine and infectious disease*. 2010;8(4):233-45. Epub 2010/10/26.
56. The International Scientific-Working Group on Tick-Borne Encephalitis. Number of Reported Cases of TBE from various European countries and Russia. ISW-TBE; [cited 2011 2011-12-26]; Available from: [http://www.tbe-info.com/upload/medialibrary/Pr\\_sentation1.jpg](http://www.tbe-info.com/upload/medialibrary/Pr_sentation1.jpg).
57. Kunze U. Tick-borne encephalitis: the impact of epidemiology, changing lifestyle, and environmental factors. Conference report of the 12th Annual Meeting of the International Scientific Working Group on Tick-Borne Encephalitis (ISW-TBE). *Vaccine*. 2011;29(7):1355-6. Epub 2011/01/05.

58. Wiedermann U. Tick borne encephalitis TBE--vaccination in non-endemic countries. *Travel medicine and infectious disease*. 2010;8(4):251-6. Epub 2010/10/26.
59. Suss J. Tick-borne encephalitis 2010: epidemiology, risk areas, and virus strains in Europe and Asia-an overview. *Ticks and tick-borne diseases*. 2011;2(1):2-15. Epub 2011/07/21.
60. Kunze U. Tick-borne encephalitis: new paradigms in a changing vaccination environment. *Wiener medizinische Wochenschrift (1946)*. 2011;161(13-14):361-4. Epub 2011/08/23.
61. Donoso Mantke O, Escadafal C, Niedrig M, Pfeiffer M, Working Group For Tick-Borne Encephalitis Virus C. Tick-borne encephalitis in Europe, 2007 to 2009. *Euro surveillance : bulletin europeen sur les maladies transmissibles = European communicable disease bulletin*. 2011;16(39). Epub 2011/10/05.
62. Bogovic P, Lotric-Furlan S, Strle F. What tick-borne encephalitis may look like: clinical signs and symptoms. *Travel medicine and infectious disease*. 2010;8(4):246-50. Epub 2010/10/26.
63. Kaiser R. Tick-borne encephalitis. *Infectious disease clinics of North America*. 2008;22(3):561-75, x. Epub 2008/08/30.
64. Kaiser R. The clinical and epidemiological profile of tick-borne encephalitis in southern Germany 1994-98: a prospective study of 656 patients. *Brain : a journal of neurology*. 1999;122 ( Pt 11):2067-78. Epub 1999/11/05.
65. Mickiene A, Laiskonis A, Gunther G, Vene S, Lundkvist A, Lindquist L. Tickborne encephalitis in an area of high endemicity in lithuania: disease severity and long-term prognosis. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2002;35(6):650-8. Epub 2002/08/31.
66. Czupryna P, Moniuszko A, Pancewicz SA, Grygorczuk S, Kondrusik M, Zajkowska J. Tick-borne encephalitis in Poland in years 1993-2008--epidemiology and clinical presentation. A retrospective study of 687 patients. *European journal of neurology : the official journal of the European Federation of Neurological Societies*. 2011;18(5):673-9. Epub 2010/12/15.
67. Kaiser R. Tick-borne encephalitis (TBE) in Germany and clinical course of the disease. *International journal of medical microbiology : IJMM*. 2002;291 Suppl 33:58-61. Epub 2002/07/27.
68. Haglund M, Gunther G. Tick-borne encephalitis--pathogenesis, clinical course and long-term follow-up. *Vaccine*. 2003;21 Suppl 1:S11-8. Epub 2003/03/12.
69. Kunze U, Asokliene L, Bektimirov T, Busse A, Chmelik V, Heinz FX, et al. Tick-borne encephalitis in childhood--consensus 2004. *Wiener medizinische Wochenschrift (1946)*. 2004;154(9-10):242-5. Epub 2004/07/13.
70. Poponnikova TV. The clinical picture of chronic tick-borne encephalitis in children. *International Journal of Medical Microbiology*. 2008;298:351-5.
71. Sanchez-Seco MP, Navarro JM. [Infections due to Toscana virus, West Nile virus, and other arboviruses of interest in Europe]. *Enfermedades infecciosas y microbiologia clinica*. 2005;23(9):560-8. Epub 2005/12/06. Infecciones por el virus de Toscana, el virus del Nilo occidental y otros arbovirus de interes en Europa.
72. Charrel RN, Gallian P, Navarro-Mari JM, Nicoletti L, Papa A, Sanchez-Seco MP, et al. Emergence of Toscana virus in Europe. *Emerging infectious diseases*. 2005;11(11):1657-63. Epub 2005/12/02.
73. Depaquit J, Grandadam M, Fouque F, Andry PE, Peyrefitte C. Arthropod-borne viruses transmitted by Phlebotomine sandflies in Europe: a review. *Euro surveillance : bulletin europeen sur les maladies transmissibles = European communicable disease bulletin*. 2010;15(10):19507. Epub 2010/04/21.
74. Cusi MG, Savellini GG, Zanelli G. Toscana virus epidemiology: from Italy to beyond. *The open virology journal*. 2010;4:22-8. Epub 2010/06/03.
75. Valassina M, Meacci F, Valensin PE, Cusi MG. Detection of neurotropic viruses circulating in Tuscany: the incisive role of Toscana virus. *Journal of medical virology*. 2000;60(1):86-90. Epub 1999/11/24.

76. Amaro F, Luz T, Parreira P, Marchi A, Ciufolini MG, Alves MJ. Serological evidence of Toscana virus infection in Portuguese patients. *Epidemiology and infection*. 2011;1-4. Epub 2011/07/30.
77. Collao X, Palacios G, Sanbonmatsu-Gamez S, Perez-Ruiz M, Negredo AI, Navarro-Mari JM, et al. Genetic diversity of Toscana virus. *Emerging infectious diseases*. 2009;15(4):574-7. Epub 2009/04/01.
78. Valassina M, Cusi MG, Valensin PE. A Mediterranean arbovirus: the Toscana virus. *Journal of neurovirology*. 2003;9(6):577-83. Epub 2003/11/07.
79. Terrosi C, Olivieri R, Bianco C, Cellesi C, Cusi MG. Age-dependent seroprevalence of Toscana virus in central Italy and correlation with the clinical profile. *Clinical and vaccine immunology : CVI*. 2009;16(8):1251-2. Epub 2009/06/26.
80. Sanbonmatsu-Gamez S, Perez-Ruiz M, Collao X, Sanchez-Seco MP, Morillas-Marquez F, de la Rosa-Fraile M, et al. Toscana virus in Spain. *Emerging infectious diseases*. 2005;11(11):1701-7. Epub 2005/12/02.
81. Calamusa G, Valenti RM, Vitale F, Mammina C, Romano N, Goedert JJ, et al. Seroprevalence of and risk factors for Toscana and Sicilian virus infection in a sample population of Sicily (Italy). *The Journal of infection*. 2011. Epub 2011/11/29.
82. VBORNET-European Network for Arthropod Vector Surveillance for Human Public Health. VBORNET maps - Sandflies. European Centre for Disease Prevention and Control; [updated 2011-12-30; cited 2011 2011-12-30]; Available from: [http://ecdc.europa.eu/en/activities/diseaseprogrammes/emerging\\_and\\_vector\\_borne\\_diseases/Pages/VBORNET\\_maps\\_sandflies.aspx](http://ecdc.europa.eu/en/activities/diseaseprogrammes/emerging_and_vector_borne_diseases/Pages/VBORNET_maps_sandflies.aspx).
83. Hukic M, Salimovic-Basic I. Sandfly - Pappataci fever in Bosnia and Herzegovina: the new-old disease. *Bosnian journal of basic medical sciences / Udruzenje basicnih medicinskih znanosti = Association of Basic Medical Sciences*. 2009;9(1):39-43. Epub 2009/03/17.
84. Nissen NB, Jespersen S, Vinner L, Fomsgaard A, Laursen A. [Sandfly virus meningitis in a Danish traveller returning from Tuscany]. *Ugeskrift for laeger*. 2011;173(40):2505-6. Epub 2011/10/07. Sandfluevirusmeningitis hos en dansk turist efter ophold i Toscana.
85. de Ory-Manchon F, Sanz-Moreno JC, Aranguiz-Ruiz E, Ramirez-Fernandez R. [Age-dependent seroprevalence of Toscana virus in the Community of Madrid: 1993-1994 and 1999-2000]. *Enfermedades infecciosas y microbiologia clinica*. 2007;25(3):187-9. Epub 2007/03/06. Seroprevalencia edad dependiente frente al virus Toscana en la Comunidad de Madrid: años 1993-1994 y 1999-2000.
86. Santos L, Simoes J, Costa R, Martins S, Lecour H. Toscana virus meningitis in Portugal, 2002-2005. *Euro surveillance : bulletin europeen sur les maladies transmissibles = European communicable disease bulletin*. 2007;12(6):E3-4. Epub 2007/11/10.
87. Baldelli F, Ciufolini MG, Francisci D, Marchi A, Venturi G, Fiorentini C, et al. Unusual presentation of life-threatening Toscana virus meningoencephalitis. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2004;38(4):515-20. Epub 2004/02/07.
88. Di Nicuolo G, Pagliano P, Battisti S, Starace M, Mininni V, Attanasio V, et al. Toscana virus central nervous system infections in southern Italy. *Journal of clinical microbiology*. 2005;43(12):6186-8. Epub 2005/12/08.
89. Valassina M, Valentini M, Pugliese A, Valensin PE, Cusi MG. Serological survey of Toscana virus infections in a high-risk population in Italy. *Clinical and diagnostic laboratory immunology*. 2003;10(3):483-4. Epub 2003/05/10.
90. Dionisio D, Esperti F, Vivarelli A, Valassina M. Epidemiological, clinical and laboratory aspects of sandfly fever. *Current opinion in infectious diseases*. 2003;16(5):383-8. Epub 2003/09/23.
91. Hemmersbach-Miller M, Parola P, Charrel RN, Paul Durand J, Brouqui P. Sandfly fever due to Toscana virus: an emerging infection in southern France. *European journal of internal medicine*. 2004;15(5):316-7. Epub 2004/09/29.

92. Sanbonmatsu-Gamez S, Perez-Ruiz M, Palop-Borras B, Navarro-Mari JM. Unusual manifestation of toscana virus infection, Spain. *Emerging infectious diseases*. 2009;15(2):347-8. Epub 2009/02/06.
93. Navarro JM, Fernandez-Roldan C, Perez-Ruiz M, Sanbonmatsu S, de la Rosa M, Sanchez-Seco MP. [Meningitis by Toscana virus in Spain: description of 17 cases]. *Medicina clinica*. 2004;122(11):420-2. Epub 2004/04/07. Meningitis por el virus Toscana en Espana: descripcion de 17 casos.
94. Dionisio D, Valassina M, Ciufolini MG, Vivarelli A, Esperti F, Cusi MG, et al. Encephalitis without meningitis due to sandfly fever virus serotype toscana. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2001;32(8):1241-3. Epub 2001/04/03.
95. Serata D, Rapinesi C, Del Casale A, Simonetti A, Mazzarini L, Ambrosi E, et al. Personality changes after Toscana virus (TOSV) encephalitis in a 49-year-old man: A case report. *The International journal of neuroscience*. 2011;121(3):165-9. Epub 2010/12/04.
96. Martinez-Garcia FA, Moreno-Docon A, Segovia-Hernandez M, Fernandez-Barreiro A. [Deafness as a sequela of Toscana virus meningitis]. *Medicina clinica*. 2008;130(16):639. Epub 2008/05/17. Sordera como secuela de meningitis por el virus Toscana.
97. Bartels S, de Boni L, Kretzschmar HA, Heckmann JG. Lethal encephalitis caused by the Toscana virus in an elderly patient. *Journal of neurology*. 2011. Epub 2011/06/10.
98. Debiasi RL, Tyler KL. Molecular methods for diagnosis of viral encephalitis. *Clinical microbiology reviews*. 2004;17(4):903-25, table of contents. Epub 2004/10/19.
99. Donoso Mantke O, Schadler R, Niedrig M. A survey on cases of tick-borne encephalitis in European countries. *Euro surveillance : bulletin europeen sur les maladies transmissibles = European communicable disease bulletin*. 2008;13(17). Epub 2008/05/01.
100. Amaro F, Ciufolini MG, Venturi G, Fiorentini C, Alves MJ. [Phleboviruses laboratory diagnosis (Toscana virus)]. *Acta medica portuguesa*. 2007;20(4):341-6. Epub 2008/01/17. Diagnostico laboratorial de flebovirus (Virus Toscana).
101. Cusi MG, Savellini GG. Diagnostic tools for Toscana virus infection. *Expert review of anti-infective therapy*. 2011;9(7):799-805. Epub 2011/08/04.
102. Zeller H, Lenglet A, Van Bortel W. West Nile virus: the need to strengthen preparedness in Europe. *Euro surveillance : bulletin europeen sur les maladies transmissibles = European communicable disease bulletin*. 2010;15(34). Epub 2010/09/03.
103. Randolph SE. Human activities predominate in determining changing incidence of tick-borne encephalitis in Europe. *Euro surveillance : bulletin europeen sur les maladies transmissibles = European communicable disease bulletin*. 2010;15(27):24-31. Epub 2010/07/16.
104. Sumilo D, Bormane A, Asokliene L, Vasilenko V, Golovljova I, Avsic-Zupanc T, et al. Socio-economic factors in the differential upsurge of tick-borne encephalitis in Central and Eastern Europe. *Reviews in medical virology*. 2008;18(2):81-95. Epub 2008/01/10.
105. Donoso Mantke O, Vaheri A, Ambrose H, Koopmans M, de Ory F, Zeller H, et al. Analysis of the surveillance situation for viral encephalitis and meningitis in Europe. *Euro surveillance : bulletin europeen sur les maladies transmissibles = European communicable disease bulletin*. 2008;13(3). Epub 2008/05/01.
106. Steiner I, Budka H, Chaudhuri A, Koskiniemi M, Sainio K, Salonen O, et al. Viral meningoencephalitis: a review of diagnostic methods and guidelines for management. *European journal of neurology : the official journal of the European Federation of Neurological Societies*. 2010;17(8):999-e57. Epub 2010/03/20.

## **ANEXO**

Normas de Publicação da revista Arquivos de Medicina

# Instruções aos Autores

Estas instruções seguem os "Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals" (disponível em URL: [www.icmje.org](http://www.icmje.org)).

**Os ARQUIVOS DE MEDICINA publicam investigação original nas diferentes áreas da medicina, favorecendo investigação de qualidade, particularmente a que descreva a realidade nacional.**

Os manuscritos são avaliados inicialmente por membros do corpo editorial e a publicação daqueles que forem considerados adequados fica dependente do parecer técnico de pelo menos dois revisores externos. A revisão é feita anonimamente, podendo os revisores propor, por escrito, alterações de conteúdo ou de forma ao(s) autor(es), condicionando a publicação do artigo à sua efectivação.

Todos os artigos solicitados serão submetidos a avaliação externa e seguirão o mesmo processo editorial dos artigos de investigação original.

Apesar dos editores e dos revisores desenvolverem os esforços necessários para assegurar a qualidade técnica e científica dos manuscritos publicados, a responsabilidade final do conteúdo das publicações é dos autores.

Todos os artigos publicados passam a ser propriedade dos ARQUIVOS DE MEDICINA. Uma vez aceites, os manuscritos não podem ser publicados numa forma semelhante noutros locais, em nenhuma língua, sem o consentimento dos ARQUIVOS DE MEDICINA.

Apenas serão avaliados manuscritos contendo material original que não estejam ainda publicados, na íntegra ou em parte (incluindo tabelas e figuras), e que não estejam a ser submetidos para publicação noutros locais. Esta restrição não se aplica a notas de imprensa ou a resumos publicados no âmbito de reuniões científicas. Quando existem publicações semelhantes à que é submetida ou quando existirem dúvidas relativamente ao cumprimento dos critérios acima mencionados estas devem ser anexadas ao manuscrito em submissão.

Antes de submeter um manuscrito aos ARQUIVOS DE MEDICINA os autores têm que assegurar todas as autorizações necessárias para a publicação do material submetido.

De acordo com uma avaliação efectuada sobre o material apresentado à revista os editores dos ARQUIVOS DE MEDICINA prevêm publicar aproximadamente 30% dos manuscritos submetidos, sendo que cerca de 25% serão provavelmente rejeitados pelos editores no primeiro mês após a recepção sem avaliação externa.

## TIPOLOGIA DOS ARTIGOS PUBLICADOS NOS ARQUIVOS DE MEDICINA

### Artigos de investigação original

Resultados de investigação original, qualitativa ou quantitativa.

O texto deve ser limitado a 2000 palavras, excluindo referências e tabelas, e organizado em introdução, métodos, resultados e discussão, com um máximo de 4 tabelas e/ou figuras (total) e até 15 referências.

Todos os artigos de investigação original devem apresentar resumos estruturados em português e em inglês, com um máximo de 250 palavras cada.

### Publicações breves

Resultados preliminares ou achados novos podem ser objecto de publicações breves.

O texto deve ser limitado a 1000 palavras, excluindo referências e tabelas, e organizado em introdução, métodos, resultados e discussão, com um máximo de 2 tabelas e/ou figuras (total) e até 10 referências.

As publicações breves devem apresentar resumos estruturados em português e em inglês, com um máximo de 250 palavras cada.

### Artigos de revisão

Artigos de revisão sobre temas das diferentes áreas da medicina e dirigidos aos profissionais de saúde, particularmente com impacto na sua prática.

Os ARQUIVOS DE MEDICINA publicam essencialmente artigos de revisão solicitados pelos editores. Contudo, também serão avaliados artigos de revisão submetidos sem solicitação prévia, preferencialmente revisões quantitativas (Meta-análise).

O texto deve ser limitado a 5000 palavras, excluindo referências e tabelas, e apresentar um máximo de 5 tabelas e/ou figuras (total). As revisões quantitativas devem ser organizadas em introdução, métodos, resultados e discussão.

As revisões devem apresentar resumos não estruturados em português e em inglês, com um máximo de 250 palavras cada, devendo ser estruturados no caso das revisões quantitativas.

### Comentários

Comentários, ensaios, análises críticas ou declarações de posição acerca de tópicos de interesse na área da saúde, designadamente políticas de saúde e educação médica.

O texto deve ser limitado a 900 palavras, excluindo referências e tabelas, e incluir no máximo uma tabela ou figura e até 5 referências.

Os comentários não devem apresentar resumos.

### Casos clínicos

Os ARQUIVOS DE MEDICINA transcrevem casos publicamente apresentados trimestralmente pelos médicos do Hospital de S. João numa selecção acordada com o corpo editorial da revista. No entanto é bem vinda a descrição de casos clínicos verdadeiramente exemplares, profundamente estudados e discutidos. O texto deve ser limitado a 1200 palavras, excluindo referências e tabelas, com um máximo de 2 tabelas e/ou figuras (total) e até 10 referências.

Os casos clínicos devem apresentar resumos não estruturados em português e em inglês, com um máximo de 120 palavras cada.

### Séries de casos

Descrições de séries de casos, tanto numa perspectiva de tratamento estatístico como de reflexão sobre uma experiência particular de diagnóstico, tratamento ou prognóstico.

O texto deve ser limitado a 1200 palavras, excluindo referências e tabelas, organizado em introdução, métodos, resultados e discussão, com um máximo de 2 tabelas e/ou figuras (total) e até 10 referências.

As séries de casos devem apresentar resumos estruturados em português e em inglês, com um máximo de 250 palavras cada.

### Cartas ao editor

Comentários sucintos a artigos publicados nos ARQUIVOS DE MEDICINA ou relatando de forma muito objectiva os resultados de observação clínica ou investigação original que não justifiquem um tratamento mais elaborado.

O texto deve ser limitado a 400 palavras, excluindo referências e tabelas, e incluir no máximo uma tabela ou figura e até 5 referências.

As cartas ao editor não devem apresentar resumos.

### Revisões de livros ou software

Revisões críticas de livros, software ou sítios da internet.

O texto deve ser limitado a 600 palavras, sem tabelas nem figuras, com um máximo de 3 referências, incluindo a do objecto da revisão.

As revisões de livros ou software não devem apresentar resumos.

## FORMATAÇÃO DOS MANUSCRITOS

A formatação dos artigos submetidos para publicação nos ARQUIVOS DE MEDICINA deve seguir os "Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals".

Todo o manuscrito, incluindo referências, tabelas e legendas de figuras, deve ser redigido a dois espaços, com letra a 11 pontos, e justificado à esquerda.

Aconselha-se a utilização das letras Times, Times New Roman, Courier, Helvetica, Arial, e Symbol para caracteres especiais.

Devem ser numeradas todas as páginas, incluindo a página do título.

Devem ser apresentadas margens com 2,5 cm em todo o manuscrito. Devem ser inseridas quebras de página entre cada secção.

Não devem ser inseridos cabeçalhos nem rodapés.

Deve ser evitada a utilização não técnica de termos estatísticos como aleatório, normal, significativo, correlação e amostra.

Apenas será efectuada a reprodução de citações, tabelas ou ilustrações de fontes sujeitas a direitos de autor com citação completa da fonte e com autorizações do detentor dos direitos de autor.

#### Unidades de medida

Devem ser utilizadas as unidades de medida do Sistema Internacional (SI), mas os editores podem solicitar a apresentação de outras unidades não pertencentes ao SI.

#### Abreviaturas

Devem ser evitados acrónimos e abreviaturas, especialmente no título e nos resumos. Quando for necessária a sua utilização devem ser definidos na primeira vez que são mencionados no texto e também nos resumos e em cada tabela e figura, excepto no caso das unidades de medida.

#### Nomes de medicamentos

Deve ser utilizada a Designação Comum Internacional (DCI) de fármacos em vez de nomes comerciais de medicamentos. Quando forem utilizadas marcas registadas na investigação, pode ser mencionado o nome do medicamento e o nome do laboratório entre parêntesis.

#### Página do título

Na primeira página do manuscrito deve constar:

- 1) o título (conciso e descritivo);
- 2) um título abreviado (com um máximo de 40 caracteres, incluindo espaços);
- 3) os nomes dos autores, incluindo o primeiro nome (não incluir graus académicos ou títulos honoríficos);
- 4) a filiação institucional de cada autor no momento em que o trabalho foi realizado;
- 5) o nome e contactos do autor que deverá receber a correspondência, incluindo endereço, telefone, fax e e-mail;
- 6) os agradecimentos, incluindo fontes de financiamento, bolsas de estudo e colaboradores que não cumpram critérios para autoria;
- 7) contagens de palavras separadamente para cada um dos resumos e para o texto principal (não incluindo referências, tabelas ou figuras).

#### Autoria

Como referido nos "Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals", a autoria requer uma contribuição substancial para:

- 1) concepção e desenho do estudo, ou obtenção dos dados, ou análise e interpretação dos dados;
- 2) redacção do manuscrito ou revisão crítica do seu conteúdo intelectual;
- 3) aprovação final da versão submetida para publicação.

A obtenção de financiamento, a recolha de dados ou a supervisão geral do grupo de trabalho, por si só, não justificam autoria.

É necessário especificar na carta de apresentação o contributo de cada autor para o trabalho. Esta informação será publicada.

Exemplo: José Silva concebeu o estudo e supervisionou todos os aspectos da sua implementação. António Silva colaborou na concepção do estudo e efectuou a análise dos dados. Manuel Silva efectuou a recolha de dados e colaborou na sua análise. Todos os autores contribuíram para a interpretação dos resultados e revisão dos rascunhos do manuscrito.

Nos manuscritos assinados por mais de 6 autores (3 autores no caso das cartas ao editor), tem que ser explicitada a razão de uma autoria tão alargada.

É necessária a aprovação de todos os autores, por escrito, de quaisquer modificações da autoria do artigo após a sua submissão.

#### Agradecimentos

Devem ser mencionados na secção de agradecimentos os colaboradores que contribuíram substancialmente para o trabalho mas que não cumpram os critérios para autoria, especificando o seu contributo, bem como as fontes de financiamento, incluindo bolsas de estudo.

#### Resumos

Os resumos de artigos de investigação original, publicações breves, revisões quantitativas e séries de casos devem ser estruturados (introdução, métodos, resultados e conclusões) e apresentar conteúdo semelhante ao do manuscrito.

Os resumos de manuscritos não estruturados (revisões não quantitativas e casos clínicos) também não devem ser estruturados.

Nos resumos não devem ser utilizadas referências e as abreviaturas devem ser limitadas ao mínimo.

#### Palavras-chave

Devem ser indicadas até seis palavras-chave, em português e em inglês, nas páginas dos resumos, preferencialmente em concordância com o Medical Subject Headings (MeSH) utilizado no Index Medicus. Nos manuscritos que não apresentam resumos as palavras-chave devem ser apresentadas no final do manuscrito.

#### Introdução

Deve mencionar os objectivos do trabalho e a justificação para a sua realização.

Nesta secção apenas devem ser efectuadas as referências indispensáveis para justificar os objectivos do estudo.

#### Métodos

Nesta secção devem descrever-se:

- 1) a amostra em estudo;
- 2) a localização do estudo no tempo e no espaço;
- 3) os métodos de recolha de dados;
- 4) análise dos dados.

As considerações éticas devem ser efectuadas no final desta secção.

#### Análise dos dados

Os métodos estatísticos devem ser descritos com o detalhe suficiente para que possa ser possível reproduzir os resultados apresentados.

Sempre que possível deve ser quantificada a imprecisão das estimativas apresentadas, designadamente através da apresentação de intervalos de confiança. Deve evitar-se uma utilização excessiva de testes de hipóteses, com o uso de valores de p, que não fornecem informação quantitativa importante.

Deve ser mencionado o software utilizado na análise dos dados.

#### Considerações éticas e consentimento informado

Os autores devem assegurar que todas as investigações envolvendo seres humanos foram aprovadas por comissões de ética das instituições em que a investigação tenha sido desenvolvida, de acordo com a Declaração de Helsínquia da Associação Médica Mundial ([www.wma.net](http://www.wma.net)).

Na secção de métodos do manuscrito deve ser mencionada esta aprovação e a obtenção de consentimento informado, quando aplicável.

#### Resultados

Os resultados devem ser apresentados, no texto, tabelas e figuras, seguindo uma sequência lógica.

Não deve ser fornecida informação em duplicado no texto e nas tabelas ou figuras, bastando descrever as principais observações referidas nas tabelas ou figuras.

Independentemente da limitação do número de figuras propostos para cada tipo de artigo, só devem ser apresentados gráficos quando da sua utilização resultarem claros benefícios para a compreensão dos resultados.

#### Apresentação de dados numéricos

A precisão numérica utilizada na apresentação dos resultados não deve ser superior à permitida pelos instrumentos de avaliação.

Para variáveis quantitativas as medidas apresentadas não deverão ter mais do que uma casa decimal do que os dados brutos.

As proporções devem ser apresentadas com apenas uma casa decimal e no caso de amostras pequenas não devem ser apresentadas casas decimais.

Os valores de estatísticas teste, como t ou  $\chi^2$ , e os coeficientes de correlação devem ser apresentados com um máximo de duas casas decimais.

Os valores de p devem ser apresentados com um ou dois algarismos significativos e nunca na forma de p=NS, p<0,05 ou p>0,05, na medida em que a informação contida no valor de P pode ser importante. Nos casos em

que o valor de  $p$  é muito pequeno (inferior a 0,0001), pode apresentar-se como  $p < 0,0001$ .

#### Tabelas e figuras

As tabelas devem surgir após as referências. As figuras devem surgir após as tabelas.

Devem ser mencionadas no texto todas as tabelas e figuras, numeradas (numeração árabe separadamente para tabelas e figuras) de acordo com a ordem em que são discutidas no texto.

Cada tabela ou figura deve ser acompanhada de um título e notas explicativas (ex. definições de abreviaturas) de modo a serem compreendidas e interpretadas sem recurso ao texto do manuscrito.

Para as notas explicativas das tabelas ou figuras devem ser utilizados os seguintes símbolos, nesta mesma sequência:

\*, †, ‡, §, ||, ¶, \*\*, ††, ‡‡.

Cada tabela ou figura deve ser apresentada em páginas separadas, juntamente com o título e as notas explicativas.

Nas tabelas devem ser utilizadas apenas linhas horizontais.

As figuras, incluindo gráficos, mapas, ilustrações, fotografias ou outros materiais devem ser criadas em computador ou produzidas profissionalmente.

As figuras devem incluir legendas.

Os símbolos, setas ou letras devem contrastar com o fundo de fotografias ou ilustrações.

A dimensão das figuras é habitualmente reduzida à largura de uma coluna, pelo que as figuras e o texto que as acompanha devem ser facilmente legíveis após redução.

Na primeira submissão do manuscrito não devem ser enviados originais de fotografias, ilustrações ou outros materiais como películas de raios-X. As figuras, criadas em computador ou convertidas em formato electrónico após digitalização devem ser inseridas no ficheiro do manuscrito.

Uma vez que a impressão final será a preto e branco ou em tons de cinzento, os gráficos não deverão ter cores. Gráficos a três dimensões apenas serão aceites em situações excepcionais.

A resolução de imagens a preto e branco deve ser de pelo menos 1200 dpi e a de imagens com tons de cinzento ou a cores deve ser de pelo menos 300 dpi.

As legendas, símbolos, setas ou letras devem ser inseridas no ficheiro da imagem das fotografias ou ilustrações.

Os custos da publicação das figuras a cores serão suportados pelos autores.

Em caso de aceitação do manuscrito, serão solicitadas as figuras nos formatos mais adequados para a produção da revista.

#### Discussão

Na discussão não deve ser repetida detalhadamente a informação fornecida na secção dos resultados, mas devem ser discutidas as limitações do estudo, a relação dos resultados obtidos com o observado noutras investigações e devem ser evidenciados os aspectos inovadores do estudo e as conclusões que deles resultam.

É importante que as conclusões estejam de acordo com os objectivos do estudo, mas devem ser evitadas afirmações e conclusões que não sejam completamente apoiadas pelos resultados da investigação em causa.

#### Referências

As referências devem ser listadas após o texto principal, numeradas consecutivamente de acordo com a ordem da sua citação. Os números das referências devem ser apresentados entre parentesis. Não deve ser utilizado software para numeração automática das referências.

Pode ser encontrada nos "Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals" uma descrição pormenorizada do formato dos diferentes tipos de referências, de que se acrescentam alguns exemplos:

##### 1. Artigo

• Vega KJ, Pina I, Krevsky B. Heart transplantation is associated with an increase risk for pancreaticobiliary disease. *Ann Intern Med* 1996;124:980-3.

##### 2. Artigo com Organização como Autor

• The Cardiac Society of Australia and New Zealand. Clinical exercise stress testing safety and performance guidelines. *Med J Aust* 1996; 64:282-4.

##### 3. Artigo publicado em Volume com Suplemento

• Shen HM, Zhang QF. Risk assessment of nickel carcinogenicity and occupational lung cancer. *Environ Health Perspect* 1994; 102 Suppl 1:275-82.

##### 4. Artigo publicado em Número com Suplemento

payne DK, Sullivan MD, Massie MJ. Women's psychological reactions to breast cancer. *Semin Oncol* 1996;23 (1 Suppl 2):89-97.

##### 5. Livro

Ringsven MK, Bond D. Gerontology and leadership skills for nurses. 2nd ed. Albany (NY): Delmar Publishers;1996.

##### 6. Livro (Editor(s) como Autor(es))

Norman IJ, Redfern SJ, editores. Mental health care for elderly people. New York: Churchill Livingstone;1996.

##### 7. Livro (Organização como Autor e Editor)

Institute of Medicine (US). Looking at the future of the Medicaid program. Washington: The Institute;1992.

##### 8. Capítulo de Livro

Phillips SJ, Whisnant JP. Hypertension and stroke. In: Laragh JH, Brenner BM, editors. Hypertension: pathophysiology, diagnosis, and management. 2nd ed. New York: Raven Press;1995. p. 465-78.

##### 9. Artigo em Formato Electrónico

Morse SS. Factors in the emergence of infectious diseases. *Emerg Infect Dis* [serial online] 1995 Jan-Mar [cited 1996 Jun 5]; 1 (1): [24 screens]. Disponível em: URL: <http://www.cdc.gov/ncidod/EID/eid.htm>

Devem ser utilizados os nomes abreviados das publicações, de acordo com o adoptado pelo Index Medicus. Uma lista de publicações pode ser obtida em <http://www.nlm.nih.gov>.

Deve ser evitada a citação de resumos e comunicações pessoais.

Os autores devem verificar se todas as referências estão de acordo com os documentos originais.

#### Anexos

Material muito extenso para a publicação com o manuscrito, designadamente tabelas muito extensas ou instrumentos de recolha de dados, poderá ser solicitado aos autores para que seja fornecido a pedido dos interessados.

#### Conflitos de interesse

Os autores de qualquer manuscrito submetido devem revelar no momento da submissão a existência de conflitos de interesse ou declarar a sua inexistência.

Essa informação será mantida confidencial durante a revisão do manuscrito pelos avaliadores externos e não influenciará a decisão editorial mas será publicada se o artigo for aceite.

#### Autorizações

Antes de submeter um manuscrito aos ARQUIVOS DE MEDICINA os autores devem ter em sua posse os seguintes documentos que poderão ser solicitados pelo corpo editorial:

- consentimento informado de cada participante;
- consentimento informado de cada indivíduo presente em fotografias, mesmo quando forem efectuadas tentativas de ocultar a respectiva identidade;
- transferência de direitos de autor de imagens ou ilustrações;
- autorizações para utilização de material previamente publicado;
- autorizações dos colaboradores mencionados na secção de agradecimentos.

#### SUBMISSÃO DE MANUSCRITOS

Os manuscritos submetidos aos ARQUIVOS DE MEDICINA devem ser preparados de acordo com as recomendações acima indicadas e devem ser acompanhados de uma carta de apresentação.



**Carta de apresentação**

Deve incluir a seguinte informação:

- 1) Título completo do manuscrito;
- 2) Nomes dos autores com especificação do contributo de cada um para o manuscrito;
- 3) Justificação de um número elevado de autores, quando aplicável;
- 4) Tipo de artigo, de acordo com a classificação dos ARQUIVOS DE MEDICINA;
- 5) Fontes de financiamento, incluindo bolsas;
- 6) Revelação de conflitos de interesse ou declaração da sua ausência;
- 7) Declaração de que o manuscrito não foi ainda publicado, na íntegra ou em parte, e que nenhuma versão do manuscrito está a ser avaliada por outra revista;
- 8) Declaração de que todos os autores aprovaram a versão do manuscrito que está a ser submetida;
- 9) Assinatura de todos os autores.

É dada preferência à submissão dos manuscritos por e-mail (submit@arquivosdemedicina.org).

O manuscrito e a carta de apresentação devem, neste caso, ser enviados em ficheiros separados em formato word. Deve ser enviada por fax (225074374) uma cópia da carta de apresentação assinada por todos os autores.

Se não for possível efectuar a submissão por e-mail esta pode ser efectuada por correio para o seguinte endereço:

ARQUIVOS DE MEDICINA  
Faculdade de Medicina do Porto  
Alameda Prof. Hernâni Monteiro  
4200 – 319 Porto, Portugal

Os manuscritos devem, então, ser submetidos em triplicado (1 original impresso apenas numa das páginas e 2 cópias com impressão frente e verso), acompanhados da carta de apresentação.

Os manuscritos rejeitados ou o material que os acompanha não serão devolvidos, excepto quando expressamente solicitado no momento da submissão.

**CORRECÇÃO DOS MANUSCRITOS**

A aceitação dos manuscritos relativamente aos quais forem solicitadas alterações fica condicionada à sua realização.

A versão corrigida do manuscrito deve ser enviada com as alterações sublinhadas para facilitar a sua verificação e deve ser acompanhada duma carta respondendo a cada um dos comentários efectuados.

Os manuscritos só poderão ser considerados aceites após confirmação das alterações solicitadas.

**MANUSCRITOS ACEITES**

Uma vez comunicada a aceitação dos manuscritos, deve ser enviada a sua versão final em ficheiro de Word<sup>®</sup>, formatada de acordo com as instruções acima indicadas.

No momento da aceitação os autores serão informados acerca do formato em que devem ser enviadas as figuras.

A revisão das provas deve ser efectuada e aprovada por todos os autores dentro de três dias úteis. Nesta fase apenas se aceitam modificações que decorram da correcção de gralhas.

Deve ser enviada uma declaração de transferência de direitos de autor para os ARQUIVOS DE MEDICINA, assinada por todos os autores, juntamente com as provas corrigidas.