

# Vírus Zika: Uma ameaça à saúde pública

Juliana Silva de Barros<sup>1</sup>, Deborah Theodoro Bessa<sup>1</sup>, Ana Carla Peixoto Guissoni<sup>1</sup>

1. Faculdade Estácio de Sá de Goiás, Farmácia.

\*Correspondência ao autor: Ana Carla Peixoto Guissoni. Faculdade Estácio de Sá de Goiás, Professora do Curso de Farmácia. Endereço: Rua 67-A, nº 216, Setor Norte Ferroviário, CEP: 74063-321. Goiânia-GO. Fone: (62) 3601-4900. Email: anaguissoni@gmail.com.

## RESUMO

O Zika vírus é um flavivírus filogeneticamente relacionado com o vírus dengue, vírus da febre-amarela e vírus do Nilo Ocidental. É considerado uma arbovirose emergente transmitida por mosquitos do gênero *Aedes*. A sua descoberta ocorreu em 1947 na floresta Zika no Uganda, isolado de um macaco Rhesus usado para estudo do vírus da febre-amarela. Foram detectados casos isolados em países de África e no final da década de 70 na Indonésia. A partir 2007 foram descritas epidemias na Micronésia e outras ilhas do Oceano Pacífico e, mais recentemente, no Brasil. Caracteriza-se clinicamente como uma síndrome febril aguda, com aparecimento de exantema muitas vezes pruriginoso; ocasionalmente a doença tem sido associada à síndrome de Guillain-Barré. A febre Zika também está associada a microcefalia em recém-nascidos. O diagnóstico pode ser realizado por meio de técnica de reação em cadeia da polimerase ou por pesquisa de anticorpos IgG e IgM. A rápida disseminação do vírus e seu potencial epidêmico são preocupantes especialmente em territórios com circulação de outras arboviroses pela dificuldade no diagnóstico diferencial. As medidas de controle são as mesmas recomendadas para a dengue e chikungunya, estão baseadas em educação em saúde e controle do vetor.

**Palavras-chave:** Arbovírus, Zika Vírus, Microcefalia.

## 1- BIOLOGIA E MORFOLOGIA DO VÍRUS

Zika vírus (ZIKV), agente etiológico de uma doença conhecida como febre Zika, é um arbovírus pertencente à família Flaviviridae, do gênero Flavivírus, transmitido principalmente pelo mosquito *Aedes Aegypti* (Diptera:Culicidae) (Zanluca et al. 2015; Kuno & Chang, 2007; Pierson & Diamante, 2013).

São vírus esféricos, envelopados medindo aproximadamente 50 nm de diâmetro. O Zika vírus possui genoma RNA, cadeia simples de polaridade positiva, que codifica 10 proteínas com funções reguladoras e estruturais (Luz et al., 2015, )(Figura 1). Destas apenas três proteínas são estruturais, a proteína “C” do núcleo capsídeo, a proteína “M” associada à membrana, e a proteína “E” do envelope viral. As proteínas não estruturais são NS1, NS2A, NS2B, NS3, NS4A, NS5 (Kuno & Chang, 2007, Lindenbach et al. 2003; Luz et al., 2015).

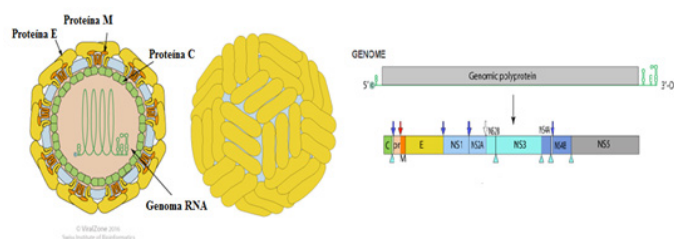


Figura 1- Representação esquemática do Zika vírus: localização das proteína e genoma. Fonte ViralZone.

Dados sobre a patogênese da ZIKV ainda são escassos. Sabe-se que algumas células humanas são permissivas a este vírus para a replicação como fibroblastos, queratinócitos epidérmicos e células dendríticas imaturas. A ligação da proteína do envelope viral E a receptores celulares medeiam a internalização do vírus na célula hospedeira por endocitose. O envelope viral se funde com a membrana endossomal do hospedeiro, permitindo a liberação

do genoma RNA para o citoplasma (Garcez et al., 2016).

Apesar de ser uma infecção viral considerada leve, e em alguns casos assintomáticas, o ZIKV em casos mais severos, pode acometer o sistema nervoso central, sendo associado a síndrome de Guillian-Barré (Chaves et al. 2015; Vasconcelos et al. 2015).

## 2- ETIOLOGIA E HISTÓRICO

O ZIKV foi isolado pela primeira vez em 1947 na floresta de Zika, no Uganda, a partir de uma amostra de soro de um macaco Rhesus que servia de sentinela para estudo vigilância da febre-amarela (Dick et al. 1952). Após análise filogenética do genoma viral, percebeu-se que provavelmente o vírus surgiu neste local em torno de 1920, e após duas fases de migração para o Oeste Africano deu início as duas linhagens africanas. Do Uganda, o vírus terá migrado na década de 1940 para a Ásia, originando a linhagem asiática, com surtos registados na Indonésia e a epidemia na Micronésia (Haddow et al., 2012; Faye et al., 2014). A linhagem asiática também foi a responsável pelos casos de transmissão autótone deste vírus, recentemente ocorridos no Brasil (Zanluca et al. 2015).

Entre os anos de 1975 – 1977 foram encontradas evidências sorológicas e virológicas de infecção por ZIKV em Serra Leoa, Nigéria, Senegal, Gabão, Costa do Marfim e em países da África Central (Robin et al. 1975; Fagbami 1977; Renaudet et al. 1978). A primeira evidência da circulação do vírus fora do continente africano deu-se entre os anos de 1977 e 1978, quando alguns casos de doença febril aguda foram internados num hospital na Indonésia, sendo encontrados anticorpos contra o ZIKV no soro de 30 doentes (Olson et al. 1981). Em 2007, foram documentadas duas epidemias causadas pelo ZIKV na Federação dos Estados da Micronésia (na ilha de Yap), constituindo-se o primeiro foco fora de África e da Ásia (Lanciotti et al., 2007). A doença disseminou-se rapidamente pelas ilhas do Oceano Pacífico sendo detectados em outubro de 2013 os primeiros casos na Polinésia Francesa (PF), onde a situação evoluiu para uma epidemia com cerca de 19 000 casos suspeitos e 284 casos confirmados de infecção pelo ZIKV (Cao-Lormeau et al., 2014).

Em fevereiro de 2014, pela primeira vez nas Américas, casos da doença foram reportados na Ilha de Páscoa (território Chileno no Oceano Pacífico), provavelmente relacionado com o surto na Micronésia (Musso et al. 2014). Em 2015 foi confirmada a circulação do vírus no Nordeste do Brasil a partir

de isolamento viral em casos suspeitos de dengue (Zanluca et al. 2015).

## 3. SITUAÇÃO EPIDEMIOLÓGICA DO VÍRUS ZIKA NO BRASIL

As informações sobre a situação epidemiológica do vírus Zika no Brasil foram retiradas dos Boletins epidemiológicos fornecidos pela secretaria de vigilância em saúde do Ministério da Saúde. Nos Boletins Epidemiológicos são publicadas descrições de monitoramento de eventos e doenças com potencial para desencadear emergência de Saúde Pública; análises da situação epidemiológica de doenças e agravos de responsabilidade; relatos de investigação de surtos e de outros temas de interesse da Vigilância em Saúde para o Brasil.

Em 2016, foram registrados 215.319 casos prováveis de febre pelo vírus Zika no país (Figura 2). Oito óbitos, por Febre pelo vírus Zika, foram confirmados laboratorialmente sendo distribuídos nos estados do Rio de Janeiro (4 óbitos), no Espírito Santo (2 óbitos), no Maranhão (1 óbitos) e na Paraíba (1 óbitos). Em 2017, até final de fevereiro foram registrados 1.653 casos prováveis de febre pelo vírus Zika no país (Figura 2), e uma taxa de incidência de 0,8 casos/100 mil hab.; destes, 275 (16,6 %) foram confirmados. Observou-se que a região Norte apresentou uma incidência de casos prováveis (número de casos/100 mil hab.) discretamente elevada em relação às demais regiões do país (2,9 casos/100 mil hab.). Também merecem destaque os seguintes estados: Tocantins (12,1 casos/100 mil hab.), Roraima (5,3 casos/100 mil hab.) e Rondônia (5,1 casos/100 mil hab.). Até o momento, neste ano, não foi confirmado laboratorialmente nenhum óbito por Zika vírus (MS, 2017).

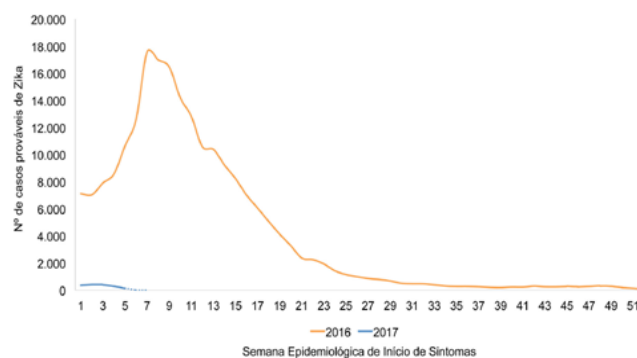


Figura 2: Casos prováveis de febre pelo vírus Zika, por semana epidemiológica de início de sintomas, Brasil, 2016 e 2017. Fonte: Sinan NET.

#### 4 - TRANSMISSÃO

A transmissão do ZIKV é consequência da picada de mosquitos do gênero *Aedes*, tendo sido isolado em 1948 a partir de um macerado de mosquitos da espécie *Ae. africanus* colhidos na floresta de Zika (Dick et al. 1953). Estudos soropidemiológicos feitos em amostras de sangue coletadas em residentes dessa região do Uganda revelaram uma prevalência de anticorpos anti-ZIKV em aproximadamente 6% (Lanciotti et al., 2008).

A competência vetorial para transmissão do ZIKV pelo *Ae. aegypti* e pelo *Ae. albopictus* causa grande preocupação para a saúde pública. Estes artrópodes encontram-se amplamente distribuídos em zonas tropicais, subtropicais (*Ae. aegypti*) e temperadas (*Ae. albopictus*), abrangendo um enorme contingente de indivíduos suscetíveis (Boorman et al., 1956; Grard et al., 2014). Menos frequentemente, a transmissão do ZIKV já foi descrita por via sexual, perinatal e por hemotransfusão. Apesar de possíveis, ainda não se tem a dimensão da importância epidemiológica destes mecanismos (Besnard et al., 2014; Musso et al. 2015).

#### 5 - DIAGNÓSTICO LABORATORIAL

Ainda não há testes comerciais que permitam o diagnóstico sorológico de infecções por ZIKV, o diagnóstico da infecção aguda por este vírus pode ser realizado por meio de RT-PCR (amplificação por reação em cadeia da polimerase, antecedida de transcrição reversa), a partir de RNA diretamente extraído do soro do doente, preferencialmente colhido até o sexto dia de doença. No entanto, num caso da epidemia da ilha Yap, o vírus foi identificado (através da amplificação de genoma viral) ao 11º dia após o início dos sintomas (Duffy et al. 2009). O vírus também pode ser detectado por meio de técnicas moleculares aplicadas em outros fluidos corporais como a saliva e a urina (Musso et al., 2015; Gourinat et al., 2015). Anticorpos IgM podem ser encontrados a partir do terceiro dia da doença e anticorpos IgG devem ser pesquisados no soro agudo e convalescente (Lanciotti et al., 2007). Um problema em relação aos testes sorológicos é a possibilidade de reação cruzada como resultado de infecções prévias por outros flavivírus. A ocorrência de epidemias de ZIKV em territórios onde previamente haja circulação do vírus dengue pode representar um desafio diagnóstico (Duffy et al. 2009; Lanciotti et al., 2007).

#### 6 - TRATAMENTO

Até o momento não existe vacina para prevenção contra o ZIKV, já o tratamento é semelhante das demais arboviroses, dessa forma baseia-se na ingestão de grande quantidade de líquidos, para o alívio da febre e dor, indica-se o uso de acetaminofeno (paracetamol) ou dipirona e anti-histamínicos utilizados em casos de erupções pruriginosas. O uso de ácido acetilsalicílico e outros anti-inflamatórios não são indicados podendo causar hemorragias (Vasconcelos et al., 2015).

O intenso prurido que acompanha o exantema tem sido relatado pelos doentes como um sério desconforto. A abordagem terapêutica para aliviar os sintomas pode basear com a orientação de se evitarem banhos quentes, uso excessivo de sabão e na correta hidratação da pele. Recomendam-se banhos frios e o uso de loções refrescantes contendo calamina ou mentol (Nelwan & Pohan, 2014).

#### 7 - ESTRATÉGIAS DE CONTROLE

No Brasil, os Agentes Comunitários de Saúde (ACS) e Agentes de Combate a Endemias (ACE), em parceria com a população, são responsáveis por promover o controle mecânico e químico do vetor, cujas ações são centradas em detectar, destruir ou destinar adequadamente reservatórios naturais ou artificiais de água que possam servir de depósito para os ovos do *Aedes*. Outra estratégia complementar preconizada pelo Ministério da Saúde é a promoção de ações educativas durante a visita domiciliar pelos Agentes Comunitários, com o objetivo de garantir a sustentabilidade da eliminação dos criadouros pelos proprietários dos imóveis, na tentativa de romper a cadeia de transmissão das doenças (Braga & Valle, 2007).

Os profissionais de saúde devem estar cientes e treinados para diferenciar a doença pelo ZIKV de outras doenças que circulam simultaneamente, nomeadamente a dengue (Dupont-Rouzeyrol et al., 2015). Nas áreas endêmicas deve-se priorizar a atenção de viajantes que retornam de áreas com transmissão de ZIKV. O reconhecimento precoce pode contribuir para tomada de medidas de forma que a doença não se dissemine (Summers et al., 2015).

#### 8- RELAÇÃO ENTRE ZIKA VÍRUS E MICROCEFALIA

A microcefalia é uma má formação congênita em que o cérebro não se desenvolve de maneira adequada. Caracterizada por um perímetro cefálico



inferior ao esperado para a idade e sexo. Tem etiologia desde problemas genéticos, substâncias químicas, radiações e infecções por bactérias, vírus e protozoários que interferem na formação do feto (Hennessey et al., 2016).

A microcefalia foi relacionada com o ZIKV no nordeste do Brasil. O vírus foi identificado por pesquisadores em amostras de sangue e tecidos de um recém-nascido que apresentava microcefalia e outras más formações congênitas. Constatou-se que os primeiros meses de gestação das crianças que nasceram com microcefalia corresponderam ao período de maior circulação do vírus Zika na região Nordeste e que não há correlação com histórico de doença genética na família ou exames com padrão de outros processos infecciosos conhecidos (Luz et al., 2015; Dupont-Rouzeyrol et al., 2015).

Foi observado no período 2010-2014 o aumento no número de infecção congênita pelo ZIKV. O vírus tem capacidade de atravessar a barreira placentária e chegar até o líquido amniótico (Nhan et al., 2014). Ainda não se sabe como o vírus exerce o efeito patogênico para chegar a microcefalia, sendo provável que exista algum efeito direto no cérebro, causando danos ao desenvolvimento, tornando-o menor e com falhas em sua estrutura tecidual (CDC, 2014).

Segundo dados fornecidos pela secretaria de vigilância em saúde do Ministério da Saúde, em abril de 2016, 6.906 casos foram notificados, segundo as definições do Protocolo de vigilância (recém-nascido, natimorto, abortamento ou feto). Desses, 4.046 (58,6%) casos permanecem em investigação e 2.860 casos foram investigados e classificados, sendo 1.046 confirmados para microcefalia e/ou alteração do SNC sugestivos de infecção congênita e 1.814 descartados. Segundo a distribuição geográfica, todos os 6.906 casos notificados estão distribuídos em 1.307 (23,5%) dos 5.570 municípios brasileiros. Do total de casos notificados, 227 (3,3%) casos do total de 6.906 evoluíram para óbito fetal ou neonatal (MS, 2016).

O ZIKV também está associado também a síndrome de Guillian-Barré (SGB), uma complicação neurológica tardia, relatada nos surtos ocorridos na Micronésia, Polinésia Francesa e nas epidemias recentes no Brasil. O diagnóstico é baseado principalmente por manifestações clínicas de fraqueza muscular nos membros inferiores, que ocorre cerca de duas semanas após a infecção clinicamente manifesta. Isso mostra uma possível relação do desenvolvimento da síndrome, após a infecção pelo ZIKV. (Chaves et al. 2015; Vasconcelos et al. 2015).

## 9 - CONCLUSÃO

O surgimento do ZIKV no Pacífico, nas Américas e na África ressalta seu potencial para se espalhar globalmente como ocorreu com o vírus da Dengue e Chikungunya. Os casos de ZIKV em áreas com co-circulação com outros flavivírus fará o diagnóstico com base em critérios clínicos e epidemiológicos difícil e não confiável. Apesar do caráter aparentemente benigno da doença, complicações potencialmente fatais como a microcefalia e SGB despontam como nova problemática a ser considerada na atenção aos indivíduos acometidos pela doença em áreas de transmissão ativa. Essas formas graves da doença associada à ZIKV sugere que este vírus se tornará um problema de saúde pública global.

## 10 - REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Besnard M, Lastere S, Teissier A, Cao-Lormeau V, Musso D 2014. Evidence of perinatal transmission of Zika virus, French Polynesia, December 2013 and February 2014. *Euro Surveill.* 19.
- Boorman JP, Porterfield JS 1956. A simple technique for infection of mosquitoes with viruses; transmission of Zika virus. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 50: 238-42.
- Cao-Lormeau VM, Roche C, Teissier A, Robin E, Berry AL, Mallet HP, et al 2014. Zika virus, French polynesia, South pacific, 2013. *Emerg Infect Dis* 20:1085-6.
- Dick GW, Kitchen SF, Haddock AJ 1952. Zika virus. I. Isolations and serological specificity. *Trans R Soc Trop Med Hyg*;46:509-20.
- Dick GW 1953. Epidemiological notes on some viruses isolated in Uganda; Yellow fever, Rift Valley fever, Bwamba fever, West Nile, Mengo, Semliki forest, Bunyamwera, Ntaya, Uganda S and Zika viruses. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 47:13-48.
- Duffy MR, Chen TH, Hancock WT, Powers AM, Kool JL, Lanciotti RS 2009. Zika virus outbreak on Yap Island, Federated States of Micronesia. *N Engl J Med*;360:2536-43.
- Dupont-Rouzeyrol M, O'Connor O, Calvez E, Daurès M, John M, Grangeon JP 2015. Co-infection with Zika and dengue viruses in 2 patients, New Caledonia, 2014. *Emerg Infect Dis*.; 21:381-2.
- Faye O, Freire CC, Iamarino A, Faye O, de Oliveira JV, Diallo M 2014. Molecular evolution of Zika virus during its emergence in the 20(th) century. *PLoS Negl Trop Dis*.;8:e2636.
- Fagbami A 1977. Epidemiological investigations on arbovirus infections at Igbo-Ora, Nigeria. *Trop Geogr Med* 29:187-91.

- Garcez PP, Nascimento JM, Vasconcelos JM, Costa RM, Delvecchio R, Trindade P, Correia E, Higa LM, Cassoli JS, Vitória G, Sequeira P, Sochacki J, Aguiar RS, Fuzii HT, Filippis AMB, Júnior JL, Souza DM, Amilcar T, Rehen SK 2016. Combined proteome and transcriptome analyses reveal that Zika virus circulating in Brazil alters cell cycle and neurogenic programmes in human neurospheres. *Peer J* 9: 1-38.
- Grard G, Caron M, Mombou I, Nkoghe D, Mbou O, Ondo S, Jiolle D 2014. Zika virus in Gabon (Central Africa)--2007: a new threat from *Aedes albopictus*? *PLoS Negl Trop Dis.*;8:e2681.
- Haddow AD, Schuh AJ, Yasuda CY, Kasper MR, Heang V, Huy R 2012. Genetic characterization of Zika virus strains: geographic expansion of the Asian lineage. *PLoS Negl Trop Dis.*;6:e1477.
- Hennessey, M; Fischer, M; Staples Erin. J 2016. Vírus zika se espalha para novas áreas- Região das Américas, maio de 2015- janeiro de 2016; Centers for disease control and prevention; Morbidity and mortality weekly report; vol.65; nº3; 29 de janeiro de 2016
- Kuno G, Chang GJ. Full-length sequencing and genomic characterization of Bagaza, Kedougou, and Zika viruses. *Arch Virol.* 2007;152:687-96.
- Lanciotti RS, Kosoy OL, Laven JJ, Velez JO, Lambert AJ, Johnson AJ, et al. Genetic and serologic properties of Zika virus associated with an epidemic, Yap State, Micronesia, 2007. *Emerg Infect Dis.* 2008;14:1232-
- Luz, K; Santos, G; Vieira, R; Febre pelo vírus Zika; Artigo de opinião; p.785; 2015
- Ministério da Saúde 2015. Plano Nacional de Enfrentamento a Microcefalia; Secretaria de Atenção a Saúde; versão 1.1; 15 de Dezembro de 2015.
- Musso D, Roche C, Robin E, Nhan T, Teissier A, Cao-Lormeau VM 2015. Potential sexual transmission of Zika virus. *Emerg Infect Dis* 21:359-61.
- Nhan T-X, Cao-Lormeau V-M, Musso D 2014. Les infections à virus Zika. *Rev Francoph Lab.* 467:45-52.
- Nelwan EJ, Pohan HT 2014. Dengue convalescent rash in adult Indonesian patients. *Acta Med Indones* 46:339-40.
- Renaudet J, Jan C, Ridet J, Adam C, Robin Y. A serological survey of arboviruses in the human population of Senegal. *Bull Soc Pathol Exot Filiales.* 1978;71:131-40.
- Robin Y, Mouchet J. Serological and entomological study on yellow fever in Sierra Leone. *Bull Soc Pathol Exot Filiales.* 1975;68:249-58.
- Summers DJ, Acosta RW, Acosta AM 2015. Zika Virus in an American Recreational Traveler. *J Travel Med* 22:338-40.
- Olson JG, Ksiazek TG, Suhandiman, Triwibowo 1981. Zika virus, a cause of fever in Central Java, Indonesia. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 75:389-93.
- Pierson TC, Diamante MS 2013. Flavivírus; No DM Knipe; PM Howley(Eds.); *Virologia fields*; 6º Ed.; Lippincott Williams &Wilkins; Philadelphia; p.747-794;
- Vasconcelos PFC 2015. Doença pelo vírus Zika: um novo problema emergente nas Américas? ; *Rev. Pan-Amazônica Saúde*; p. 9-10.
- Zanluca C, Melo VC, Mosimann AL, Santos GI, Santos CN, Luz K 2015. First report of autochthonous transmission of Zika virus in Brazil. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 110:569-72.