

Febre pelo vírus Zika: uma revisão narrativa sobre a doença

Introdução

Nos últimos anos, notadamente após a emergência e disseminação do coronavírus, causador da Síndrome Respiratória Aguda Grave (SARS), em 2003, tem-se observado, em âmbito global, uma crescente atenção relacionada ao potencial de disseminação de doenças emergentes, por exemplo, influenza, febre do chikungunya e o ebola, assim como a reemergência de outras, como o sarampo. Esse padrão pode ser influenciado por uma associação de diversos fatores, entre os quais a crescente mobilidade de pessoas (turistas, migrantes, refugiados, profissionais expatriados) através de fronteiras nacionais e internacionais.

Segundo a Organização Mundial do Turismo, em 2014, o número de turistas internacionais (visitantes que pernoitam) atingiu 1.138 milhões, 51 milhões a mais que em 2013. Com um aumento de 4,7%, este é o quinto ano consecutivo de crescimento acima da média desde a crise econômica de 2009; somente nas Américas, o crescimento foi de 7%.¹

Com os eventos de massa internacionais ocorridos no Brasil, ampliou-se o fluxo de pessoas e agentes de doenças transmissíveis (como sarampo), febre do chikungunya, febres hemorrágicas (como doença pelo vírus ebola), cólera, síndrome respiratória pelo coronavírus do Oriente Médio (MERS-CoV), poliomielite por poliovírus selvagem, influenza aviária A(H7N9) e A(H5N1), febre do Nilo Ocidental e febre pelo vírus Zika, que então passaram para o horizonte de atenção da vigilância em saúde do país.²

Em fevereiro de 2015, sete meses após a Copa do Mundo FIFA Brasil 2014TM, a Secretaria de Vigilância em Saúde do Ministério da Saúde (SVS/MS) passou a monitorar o registro de casos de síndrome exantemática indeterminada, nos estados da região Nordeste do Brasil. Os casos apresentavam exantema maculopapular; prurido e febre baixa ou ausência de febre, podendo ter apresentado cefaleia; hiperemia conjuntival não pruriginosa e não purulenta; dor e edema nos punhos e tornozelos. A faixa etária de 20 a 40 anos foi a mais acometida, embora existam

relatos de pacientes com 4 meses de vida até 98 anos de idade.³

Segundo as características clínicas apresentadas, as principais hipóteses consideradas nas investigações foram: dengue, rubéola, parvovírus B19, chikungunya, sarampo, outros arbovírus e enterovírus. Entre os outros arbovírus investigados está o Zika vírus (ZIKAV).

Diante da limitação de publicações em português sobre esta doença, este boletim epidemiológico tem como objetivo apresentar os estudos mais atuais sobre a febre pelo vírus Zika, suas características clínicas, epidemiológicas e ambientais, visando atualizar os profissionais de saúde.

Histórico

Embora a primeira evidência de infecção humana pelo ZIKAV se remeta ao ano de 1952, a partir de amostras de soro humano do Leste da África^{4,5} o ZIKAV permaneceu relativamente desconhecido até 2007, quando ocorreu um grande surto na ilha de Yap e em outras ilhas próximas dos Estados Federados da Micronésia.

Inicialmente, o surto foi relacionado ao vírus da dengue, de maneira equivocada. Posteriormente, a partir de exames sorológicos e de biologia molecular, foi possível identificar o ZIKAV como agente etiológico responsável. Durante o surto, cerca de 70% dos residentes na ilha de Yap foram afetados, aproximadamente 8.187 de 11.697 pessoas.⁶

Entre outubro de 2013 e 7 de fevereiro de 2014, 8.264 casos suspeitos de febre pelo vírus Zika foram notificados por meio de vigilância sindrômica na Polinésia Francesa, e, entre 746 amostras encaminhadas para diagnóstico laboratorial, 53,1% foram positivas por biologia molecular. Foram identificados 38 casos de síndrome de Guillain-Barré (SGB) após infecção por ZIKAV; 25 tiveram complicações neurológicas (encefalites, meningoencefalites, parestesias, paralisia facial e mielites) e 7 casos tiveram outras complicações (4 apresentaram trombocitopenia; 2, complicações oftalmológicas; e 1 apresentou complicação cardíaca).⁷

Na Nova Caledônia, os primeiros casos de febre pelo vírus Zika foram importados da Polinésia Francesa no final de novembro de 2013, e os primeiros

casos autóctones ocorreram em meados de janeiro de 2014. No início de fevereiro de 2014, declarou-se um surto, com um total de 1.385 casos confirmados laboratorialmente, incluindo 35 casos importados.⁸ Em 28 de fevereiro de 2014, identificou-se o primeiro caso de febre pelo vírus Zika no Chile, em uma criança de 11 anos, residente da Ilha de Páscoa. Depois da introdução, novos casos foram identificados na região.⁹

Agente etiológico

O ZIKAV é um arbovírus do gênero *Flavivirus*, família *Flaviviridae*,^{2,4} que foi isolado pela primeira vez em 1947, a partir de macacos Rhesus utilizados como sentinelas para detecção de febre amarela, na floresta Zika, em Uganda, o que motivou sua denominação.^{6,10}

Até o momento, são conhecidas e descritas duas linhagens do ZIKAV: uma africana e outra asiática. Adicionalmente, estudo recente aponta que a linhagem africana, por sua vez, pode ser subdividida em linhagem do Leste e do Oeste da África, indicando que ainda há muito para se conhecer sobre a biologia deste vírus.¹¹

Trata-se de um vírus RNA, vírus. filogeneticamente mais próximos aos vírus Ilhéus, Rocío e ao vírus da encefalite de Saint Louis. Ressalta-se que o vírus da febre amarela é o protótipo da família, que inclui também dengue, encefalite japonesa e vírus do Nilo Ocidental.¹⁰

Estudos adicionais de vigilância e de pesquisa são necessários para melhorar a nossa compreensão

da doença, incluindo-se os seus potenciais efeitos epidemiológicos e clínicos, bem como a cocirculação do ZIKAV com outros flavivírus.¹²

Distribuição geográfica

O ZIKAV é considerado endêmico no Leste e Oeste do continente Africano. Evidências sorológicas em humanos sugerem que, a partir do ano de 1966, o vírus tenha se disseminado para o continente asiático.⁶

Atualmente há registro de circulação esporádica na África (Nigéria, Tanzânia, Egito, África Central, Serra Leoa, Gabão, Senegal, Costa do Marfim, Camarões, Etiópia, Quênia, Somália e Burkina Faso), Ásia (Malásia, Índia, Paquistão, Filipinas, Tailândia, Vietnã, Camboja, Índia, Indonésia) e Oceania (Micronésia, Polinésia Francesa, Nova Caledônia/França e Ilhas Cook) (Figura 1).^{5,6,12-14}

Casos importados de febre pelo vírus Zika foram descritos no Canadá, Alemanha, Itália, Japão, Estados Unidos, Austrália e Chile (Figura 1).^{9,12}

Ecoepidemiologia

Os primatas não humanos são considerados reservatórios silvestres, embora a participação de outros potenciais hospedeiros reservatórios não tenha sido excluída.²

Na África Oriental, o ZIKAV é provavelmente mantido em ciclo silvestre, em florestas tropicais, com ciclo de epizootia envolvendo primatas não humanos e mosquitos do gênero (*Aedes* spp.).¹¹

© 1969. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. É permitida a reprodução parcial ou total desta obra, desde que citada a fonte e que não seja para venda ou qualquer fim comercial.

Comitê Editorial

Antônio Carlos Figueiredo Nardi, Sônia Maria Feitosa Brito, Gilberto Alfredo Pucca Júnior, Cláudio Maierovitch Pessanha Henriques, Deborah Carvalho Malta, Fábio Caldas de Mesquita, Maria de Fátima Marinho de Souza, Marcus Vinicius Quito, Elisete Duarte, Geraldo da Silva Ferreira, Cristiane Martins.

Equipe Editorial

Coordenação-Geral de Desenvolvimento da Epidemiologia em Serviço/SVS/MS: Wanderson Kleber de Oliveira, Kleber Luz e Rodrigo Nogueira Angerami (Editores Científicos), Ana Laura de Sene Amâncio Zara, Gilmara Lima Nascimento e Izabel Lucena Gadioli (Editoras Assistentes).

Colaboradores

Marcelo Yoshito Wada (DEVIT/SVS), Maria Luiza Lawinsky Lodi (DEVIT/SVS), Priscila Bochi de Souza (DEVIT/SVS) e Priscila Leal e Leite (DEVIT/SVS).

Secretaria Executiva

Raíssa Christófaro (CGDEP/SVS)

Projeto gráfico e distribuição eletrônica

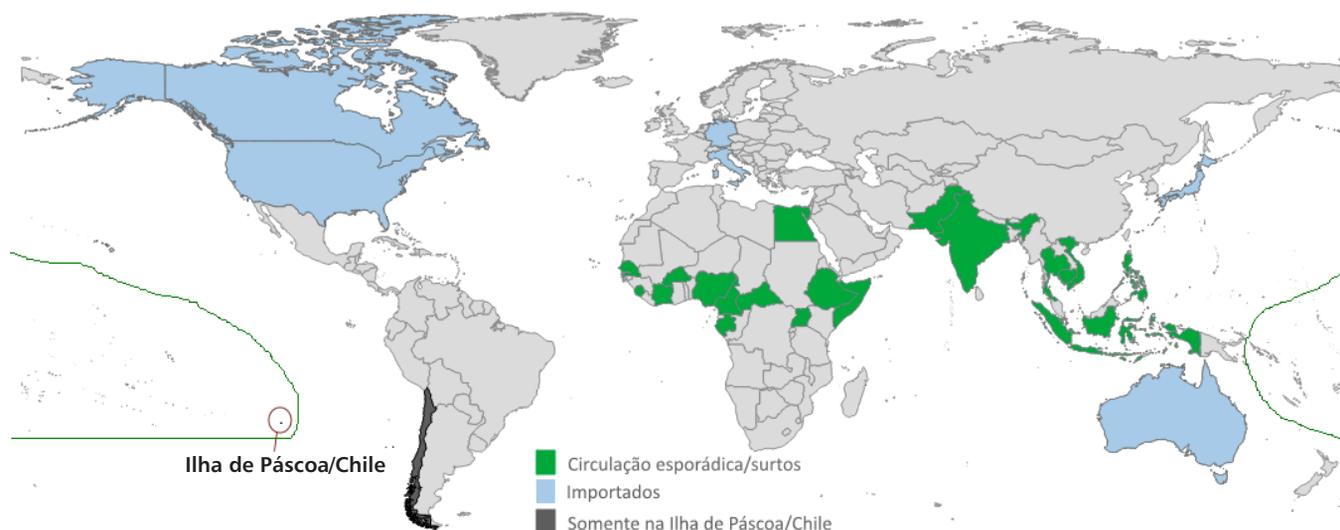
Núcleo de Comunicação/SVS

Diagramação

Thaís Abreu Oliveira (CGDEP/SVS)

Revisão de texto

Maria Irene Lima Mariano (CGDEP/SVS)



Fonte: Ministério de Salud de Chile, Hayes EB, ECDC. 9-11

Figura 1 – Distribuição do Zika vírus no mundo

Por outro lado, na África Ocidental e na Ásia (Sudeste Asiático), além de o vírus ter sido isolado em macacos (*Cercopithecus aethiops* e *Erythrocebus patas*), inquéritos sorológicos indicam uma provável circulação em várias espécies de animais vertebrados, incluindo mamíferos de grande porte, tais como orangotangos, elefantes, zebras, búfalos e roedores.¹¹

A ocorrência e expansão geográfica de surtos sem a identificação de acometimento em primatas não humanos reforça a hipótese de que seres humanos apresentam importância fundamental como hospedeiros amplificadores no ciclo de transmissão do ZIKAV, assim como observado em outras arboviroses, como a dengue. Entretanto, ainda há inúmeras lacunas acerca dos ciclos de transmissão do ZIKAV a serem preenchidas, seja em ambientes urbanos ou silvestres.

Embora evidências de infecção, com a detecção de anticorpos específicos para ZIKAV, tenham sido identificadas em roedores, ainda não existe comprovação de que haja outros reservatórios não primatas.¹⁰

Modos de transmissão

Apesar de existirem relatos de transmissão ocupacional, perinatal e sexual do ZIKAV, para fins de ações de prevenção e controle da doença considera-se que o principal modo de transmissão seja vetorial.¹⁵⁻¹⁷

Um dos principais desafios na prevenção de arboviroses é a transmissão por transfusão

sanguínea e seus derivados, devido às altas taxas de infecções assintomáticas. Esta transmissão tem sido relatada principalmente na dengue, febre do Nilo Ocidental e febre do chikungunya. Em um estudo na Polinésia Francesa, foram detectados 42 indivíduos positivos para ZIKAV entre 1.505 doadores assintomáticos, o que mostra a possibilidade de transmissão por transfusão sanguínea.¹⁸

Apresentação clínica

Por ser uma doença pouco descrita, sua caracterização clínica e história natural se fundamentam em um número limitado de relatos de casos e investigações de surto. Estima-se que somente 18% das infecções humanas resultam em manifestações clínicas, sendo, portanto, mais frequente a infecção assintomática.^{5,10-11,14,19}

A febre pelo vírus Zika é uma doença febril aguda, autolimitada, que, via de regra, não se associa a complicações graves, sem registro de mortes, e que leva a uma baixa taxa de hospitalização.^{6,11}

Quando sintomática, a febre pelo vírus Zika causa febre baixa, exantema maculopapular, artralgia, mialgia, cefaleia, hiperemia conjuntival e, menos frequentemente, edema, odinofagia, tosse seca e alterações gastrointestinais, principalmente vômitos. Os sinais e sintomas da febre pelo vírus Zika, em comparação aos de outras doenças exantemáticas (dengue, chikungunya e sarampo), apresentam mais

exantema e hiperemia conjuntival e menor alteração nos leucócitos e trombócitos (Figura 2).

Em geral, o desaparecimento dos sintomas ocorre entre 3 e 7 dias após seu início. No entanto, em alguns pacientes a artralgia pode persistir por cerca de um mês.^{5,10-11,14,19}

Recentemente, foi observada uma possível correlação entre a infecção pelo ZIKAV e a síndrome de Guillain-Barré (SGB) em locais com circulação simultânea do vírus da dengue.^{5,15} Na Micronésia, a incidência histórica média de SGB era de 5 casos por ano e, durante um surto de ZIKAV naquela região, foram diagnosticados 40 casos de SGB, ou seja, um número 20 vezes maior do que o normalmente observado.⁶ Situação semelhante foi observada na Polinésia.²⁰

Tratamento

Não existe tratamento específico. O tratamento recomendado para os casos sintomáticos é baseado no uso de acetaminofeno (paracetamol) ou dipirona para o controle da febre e manejo da dor. No caso de erupções pruriginosas, os anti-histamínicos podem ser considerados. Não se recomenda o uso de ácido acetilsalicílico e outros anti-inflamatórios, em função do risco aumentado de complicações hemorrágicas descritas nas infecções por outros flavivírus.¹¹

Aspectos laboratoriais

Durante o curso da doença, são encontradas as seguintes alterações nos exames laboratoriais: discretas a moderadas leucopenia e trombocitopenia; e ligeira elevação da desidrogenase láctica sérica, gama glutamiltransferase e de marcadores de atividade inflamatória (proteína C reativa, fibrinogênio e ferritina).^{6,14}

O diagnóstico laboratorial específico de ZIKAV baseia-se principalmente na detecção de RNA viral a partir de espécimes clínicos. O período virêmico ainda não foi estabelecido, mas acredita-se que seja curto, o que permitiria a detecção direta do vírus em até 4 a 7 dias após o início dos sintomas, sendo, entretanto, ideal que o exame do material seja realizado até o 4º dia do aparecimento dos sintomas (Figura 3). Os ácidos nucleicos do vírus foram detectados em humanos entre 1 e 11 dias após o início dos sintomas, e o vírus foi isolado em primata não humano até 9 dias após inoculação experimental.^{6,11}

Em estudo conduzido em Singapura e na Indonésia, não se verificaram reações cruzadas entre ZIKAV e outros agentes que cursam com doença febril exantemática em amostras testadas para vírus da dengue 1-4, encefalite japonesa, febre amarela, hepatite B e C, febre do chikungunya, Ross River, citomegalovírus, Epstein-Barr, varicela

Sinais e sintomas	Dengue	Chikungunya	Zika	Sarampo
Febre	++++	+++	+++	++++
Mialgia/artralgia	+++	++++	++	0
Edema de extremidades	0	0	++	0
Exantema maculopapular	++	++	+++	++++ ^b
Dor retrorbital	++	+	++	0
Hiperemia conjuntival	0	+	+++ ^a	++++ ^c
Linfadenopatia	++	++	+	+
Hepatomegalia	0	+++	0	+
Leucopenia/trombocitopenia	+++	+++	0	+++
Hemorragia	+	0	0	0 ^d
Tosse produtiva	0	0	0	+++

^a Não apresenta prurido ou exsudação.

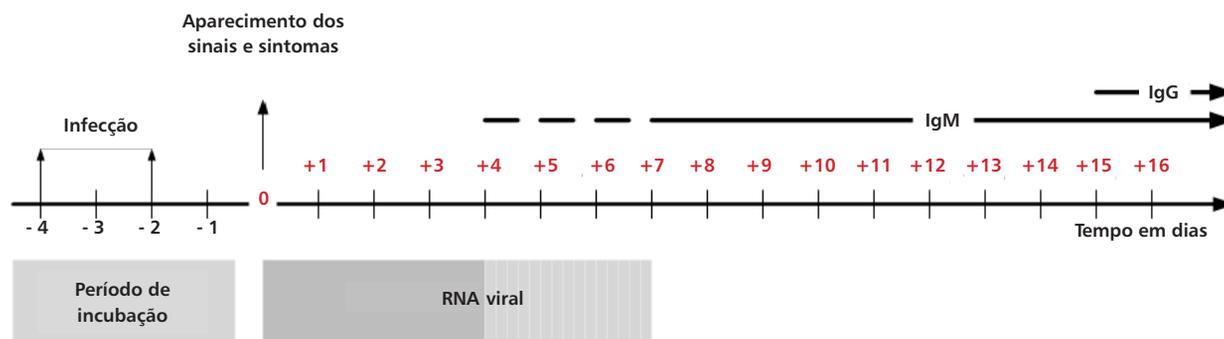
^b Evolução crâniocaudal.

^c Apresenta fotofobia.

^d Pode ocorrer na complicação.

Fonte: Adaptado de Halstead, et al.¹¹

Figura 2 – Comparação da frequência dos principais sinais e sintomas ocasionados pela infecção pelos vírus dengue, chikungunya e Zika vírus



Diagnóstico laboratorial por RT-PCR e Sorologia (IgM e IgG) para Zika vírus.

Fonte: Adaptado de Sullivan Nicolaidis Pathology 2014.²¹

Figura 3 – Oportunidade de detecção do Zika vírus segundo técnica laboratorial (isolamento, reação em cadeia da polimerase via transcriptase reversa – RT-PCR – e sorologia – IgM/IgG)

zóster, herpes simplex 1, herpes-vírus B19, adenovírus e subtipos de enterovírus humanos, incluindo enterovírus humano 71, echovírus 6, poliovírus Sabin tipo 1, 2, e 3, e os coxsackievírus A10 e B4.⁶

No Brasil, o exame para confirmação de ZIKAV é a reação em cadeia da polimerase via transcriptase reversa (RT-PCR), realizada em laboratórios de referência da rede do Sistema Único de Saúde (SUS), porém não disponível em grande escala. Não existem ensaios sorológicos comerciais disponíveis para a detecção de anticorpos específicos para ZIKAV, até o momento, porém o laboratório de referência nacional vem desenvolvendo um exame sorológico.

Imunização

Não há vacina para prevenir contra infecção por ZIKAV.¹¹

Aspectos entomológicos

Os principais vetores para o ZIKAV são os mosquitos do gênero *Aedes*: o *A. africanus* e outros, na África; e o *A. aegypti*, na Malásia.^{6,10}

Historicamente, o vírus foi isolado a partir de mosquitos *A. africanus*. A transmissão vetorial foi observada, de maneira experimental, a partir de mosquitos *A. aegypti*, utilizando-se um roedor e um macaco infectados como modelos animais, em 1956.¹¹

Na Polinésia Francesa, o *A. aegypti* é o vetor urbano do ZIKAV; portanto, em função de sua ampla distribuição em regiões tropicais e subtropicais do mundo, incluindo o Brasil, deve ser considerado o grande potencial de introdução e instalação de ciclos de transmissão urbana.¹¹

No Gabão, em estudos experimentais e em vida silvestre, já se comprovou a capacidade do *A. albopictus* em transmitir ZIKAV.¹¹

Estima-se que o período de incubação extrínseco para ZIKAV em mosquitos seja de aproximadamente 10 dias, o que é um importante fator para disseminação e transmissão de ZIKAV.¹⁰

Considerações finais

A febre pelo vírus Zika é uma doença transmitida por mosquitos infectados pelo ZIKAV, agravo que não tem codificação específica na classificação do Código Internacional de Doenças (CID-10). Deste modo, para a notificação, sugere-se a utilização do código A92.8 – Outras febres virais especificadas transmitidas por mosquitos, para notificação.

Cada nova emergência é de grande interesse para a avaliação e aprofundamento dos aspectos ecoepidemiológicos do ZIKAV, seu(s) ciclo(s) de transporte, incluindo vetores principais e secundários, mamíferos e hospedeiros reservatórios não mamíferos, e as modalidades de transmissão específicas (inclusive outros vetores). Esta informação é considerada fundamental para a preparação e resposta adequada aos surtos.

Em função da possível sobreposição de áreas de transmissão do ZIKAV com áreas onde já ocorra a circulação de outros flavivírus, notadamente dengue e, mais recentemente, chikungunya, em diversos países de zonas tropicais, o diagnóstico clínico de possíveis casos de ZIKAV figura como um grande desafio aos profissionais da saúde e ao sistema de vigilância.

Diante da inexistência de *kits* comerciais para realização de sorologia específica para ZIKAV no Brasil, como ocorre com a dengue, é importante destacar que, neste momento, as realizações dos diagnósticos clínico e diferencial com dengue e febre de chikungunya são as principais ações a serem adotadas. Os casos suspeitos devem ser tratados como dengue, devido à sua maior gravidade.

Os testes para detecção do antígeno NS1 da dengue (Elisa, imunocromatográfico) são específicos para o vírus da dengue. Portanto, sugere-se que, frente a resultados negativos/não reagentes em pacientes com suspeita de dengue, deve ser considerada, a critério da vigilância epidemiológica, a investigação para outros flavivírus cujas infecções possam cursar com quadro semelhante ao da dengue.

Referências

1. World Tourism Organization. Over 1.1 billion tourists travelled abroad in 2014 [Internet]. Madrid: UNWTO; 2015 [cited 2015 May 05]. Available from: <http://media.unwto.org/press-release/2015-01-27/over-11-billion-tourists-travelled-abroad-2014>
2. Ministério da Saúde (BR). Secretaria de Vigilância em Saúde. Preparação e resposta da vigilância em saúde para a Copa do Mundo da FIFA Brasil 2014™. Bol Epidemiol. 2014;45(8):1-12.
3. Ministério da Saúde (BR). SVS monitora casos de doença exantemática no Nordeste [Internet]. Brasília: Ministério da Saúde; 2015 [citado 2015 maio 16]. Disponível em: <http://portalsaude.saude.gov.br/index.php/o-ministerio/principal/secretarias/svs/noticias-svs/17524-svs-monitora-casos-de-doenca-exantematica-no-nordeste>
4. Fagbami AH. Zika virus infections in Nigeria: virological and seroepidemiological investigations in Oyo State. J Hyg. 1979 Oct;83(2):213-9.
5. Nhan T-X, Cao-Lormeau V-M, Musso D. Les infections à virus Zika. Rev Francoph Lab. 2014 déc;2014(467):45-52.
6. Balm MN, Lee CK, Lee HK, Chiu L, Koay ES, Tang JW. A diagnostic polymerase chain reaction assay for Zika virus. J Med Virol. 2012 Sep;84(9):1501-5.
7. European Centre for Disease Prevention and Control. Rapid risk assessment: Zika virus infection outbreak, French Polynesia: 14 february 2014 [Internet]. Stockholm: ECDC; 2014 [cited ANO MEÊS DIA]. Available from: <http://ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/Zika-virus-French-Polynesia-rapid-risk-assessment.pdf>
8. Dupont-Rouzeyrol M, O'Connor O, Calvez E, Daures M, John M, Grangeon J-P, et al. Co-infection with Zika and Dengue viruses in 2 patients, New Caledonia, 2014. Emerg Infect Dis. 2015 Feb;21(2):381-2.
9. Ministerio de Salud (CL). Departamento de Epidemiología. División de Planificación Sanitaria. Virus Zika informe de situación: información disponible al 20 de marzo del 2014 [Internet]. Santiago: Ministerio de Salud ; 2014 [cited 2015 May 05]. Disponible em: http://www.sochinf.cl/sitio/templates/sochinf2008/documentos/2014/Informe_situacion_Zika_Isla_de_Pascua.pdf
10. Hayes EB. Zika virus outside Africa. Emerg Infect Dis. 2009 Sep;15(9):1347-50
11. European Centre for Disease Prevention and Control. Rapid risk assessment: Zika virus infection outbreak, French Polynesia: 14 february 2014 [Internet]. Stockholm: ECDC; 2014 [cited 2015 May 05]. Available from: <http://ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/Zika-virus-French-Polynesia-rapid-risk-assessment.pdf>
12. Alera MT, Herman L, Tac-An IA, Klungthong C, Rutvisuttinunt W, Manasatienkij W, et al. Zika virus infection, Philippines, 2012. Emerg Infect Dis. 2015 Apr;21(4):722-4.
13. Heang V, Yasuda CY, Sovann L, Haddow AD, Travassos da Rosa A, Tesh RB, et al. Zika virus infection, Cambodia 2010. Emerg Infect Dis. 2012 Feb;18(2):349-351.
14. Ioos S, Mallet HP, Leparç Goffart I, Gauthier V, Cardoso T, Herida M. Current Zika virus epidemiology and recent epidemics. Med Mal Infect. 2014 Jul;44(7):302-7.
15. Zammarchi L, Stella G, Mantella A, Bartolozzi D, Tappe D, Günther S, et al. Zika virus infections imported to Italy: clinical, immunological and virological findings, and public health implications. J Clin Virol. 2015 Feb;63:32-5.

16. Musso D, Roche C, Robin E, Nhan T, Teissier A, Cao-Lormeau V-M. Potential sexual transmission of Zika vírus. *Emerg Infect Dis*. 2015 Feb;21(2):359-61.
17. Foy BD, Kobylinski KC, Chilson Foy JL, Blitvich BJ, Travassos da Rosa A, Haddock AD, et al. Probable non-vector-borne transmission of Zika virus, Colorado, USA. *Emerg Infect Dis*. 2011 May;17(5):880-2.
18. Musso D, Nhan T, Robin E, Roche C, Bierlaire D, Zisou K, et al. Potential for Zika virus transmission through blood transfusion demonstrated during an outbreak in French Polynesia, november 2013 to february 2014. *Euro Surveill*. 2014 Apr;19(14):1-3
19. Duffy MR, Chen T-H, Hancock WT, Powers AM, Kool JL, Lanciotti RS, et al. Zika virus outbreak on Yap Island, Federated States of Micronesia. *N Engl J Med*. 2009 Jun;360(24):2536-43.
20. Tappe D, Nachtigall S, Kapaun A, Schnitzler P, Günther S, Schmidt-Chanasit J. Acute zika virus infection after travel to Malaysian Borneo, September 2014. *Emerg Infect Dis*. 2015 May;21(5):911-3.
21. Sullivan Nicolaides Pathology. Arbovirus Reports Week 31 (Ending 1/08/2015). [Internet]. Cited 2015, May, 05. Available from: http://www.snp.com.au/media/425805/arbo_graph.pdf