

**JOÃO DE MELO REGIS FILHO**

**CONTRIBUIÇÃO AO ESTUDO DAS MAIS NOVAS  
ARBOVIROSES EPIDÊMICAS NO BRASIL:  
CHIKUNGUNYA, 2014, E ZIKA, 2015.**

**MONOGRAFIA APRESENTADA À ACADEMIA  
PERNAMBUCANA DE MEDICINA PARA  
INGRESSO COMO MEMBRO EFETIVO.**

**RECIFE, SETEMBRO DE 2020.**

## **SUMÁRIO**

### **APRESENTAÇÃO-3**

#### **ARBOVIROSES-3**

DESCRIÇÃO-3

ETIOLOGIA-3

EPIDEMIOLOGIA-4

PATOLOGIA/PATOGENIA-7

MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS-7

DIAGNÓSTICO LABORATORIAL-8

TRATAMENTO-9

PROFILAXIA-10

#### **CHIKUNGUNYA-12**

ETIOLOGIA-13

EPIDEMIOLOGIA-13

PATOGENIA-14

MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS-15

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL-17

DIAGNÓSTICO LABORATORIAL-17

TRATAMENTO-18

PROFILAXIA-20

#### **ZIKA-20**

ETIOLOGIA-21

EPIDEMIOLOGIA-21

PATOGENIA-24

MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS-24

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL-25

DIAGNÓSTICO LABORATORIAL-26

TRATAMENTO-27

PROFILAXIA-28

### **CONCLUSÕES-29**

### **REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS-31**

## **CONTRIBUIÇÃO AO ESTUDO DAS MAIS NOVAS ARBOVIROSES EPIDÊMICAS NO BRASIL: CHIKUNGUNYA, 2014 E ZIKA, 2015.**

### **APRESENTAÇÃO**

Importante é conhecermos com mais detalhes a Chikungunya e a Zika, doenças infecciosas com comportamento epidêmico. Principalmente pela tendência da primeira a comprometimentos prolongados ou definitivos das articulações, com dor e limitação dos movimentos dos membros prejudicando a marcha e a realização de outras atividades de sua competência, e pelo comprometimento diversificado do Sistema Nervoso Central de recém-nascidos. A segunda, não raramente, com presença de microcefalia, danos graves do tecido cerebral e sequelas de grande magnitude, interferindo grosseiramente no desenvolvimento psicossomático dos acometidos. Como doenças relativamente recentes no Brasil, a Chikungunya a partir de 2014 e a Zika, 2015, são ainda pouco conhecidas por um grande número de profissionais de saúde de nosso país, no geral, e de Pernambuco em particular, tentará este trabalho oferecer dados epidemiológicos, clínicos, diagnósticos, terapêuticos e preventivos das mesmas, tornando-as mais conhecidas entre nós. Para tanto, apresentam-se inicialmente aspectos gerais e esclarecedores das arboviroses, grupo de doenças onde as duas encontram-se incluídas, para uma melhor compreensão das mesmas.

### **ARBOVIROSES<sup>1,2</sup>**

#### ***Descrição***

Arboviroses são doenças produzidas por um grupo de vírus transmitidas por artrópodes<sup>3</sup>. A palavra arboviroses deriva do inglês (arthrop-borne-viruses). Suas formas clínicas são variadas, desde quadros neurológicos e hemorrágicos, geralmente graves, até os mais leves e frequentes, febris e exantemáticos. Os vírus quase sempre transmitidos entre hospedeiros suscetíveis por artrópodes, nestes, por via transovariana e sexual. Zoonoses endêmicas, na maioria das vezes existentes em ambientes silvestres, o homem quase sempre se contamina em contato com focos enzoóticos desses locais.

#### ***Etiologia***

Todos os arbovírus são RNA, com raríssimas exceções. Quase sempre são lábeis em PH ácido e estáveis no alcalino. São inativados com facilidade a 56°C, preservados a -70°C ou liofilizados a 5°C. Facilmente cultivados em inúmeros meios celulares, inclusive nos derivados do próprio mosquito (Aedes), onde se multiplicam e podem ser identificados pelo seu efeito citopático, ou através de imunofluorescência<sup>4</sup>. Na classificação antigênica, os mais de 537 arbovírus são distribuídos em 70 grupos. Cada um deles é composto por dois ou mais vírus com afinidade antigênica. Os três primeiros grupos descobertos receberam as letras iniciais do alfabeto: A, B, C, e os demais os nomes do primeiro vírus estudado. Além disso nos grupos podemos ter subgrupos ou complexos, formados por vírus com grande semelhança antigênica entre si. A classificação físico-química é considerada como universal, e a maioria dos arbovírus são reunidos em cinco famílias: Bunyaviridae, Flaviviridae, Togaviridae, Rhabdoviridae e Reoviridae. Um pequeno número se encontra espalhado em outras famílias: Poxviridae, Herpesviridae, Coronaviridae etc. Um número significativo deles carece de classificação, pois suas

características antigênicas e físico químicas não foram ainda totalmente esclarecidas. A família Bunyaviridae possui mais de 300 (trezentos) dos 537 (quinhentos e trinta e sete) arbovírus conhecidos, distribuídos em três gêneros de importância médica: Nairovírus, Phlebovírus e Bunyavírus, gênero este do vírus Oropuche<sup>5</sup>. Já a Flaviviridae possui um gênero importante, o Flavivírus<sup>6</sup>, com 68 (sessenta e oito) espécies no grupo B, onde se incluem o vírus da Dengue, da Zika, da Febre Amarela e Rocio<sup>7</sup>. Na família Togaviridae temos 3 (três) gêneros conhecidos: Rubivírus, Arterivirus e Alphavírus<sup>8</sup>. O vírus da Chikungunya<sup>8</sup> e o vírus Mayaro<sup>9</sup> pertencem a esta família no gênero Alphavírus. Alguns poucos vírus não pertencem às famílias mais importantes, e se encontram em duas outras: Rhabdoviridae e Rheoviridae.

### **Epidemiologia<sup>10</sup>**

A maioria das arboviroses perpetuam-se por via zoonótica, atingindo o homem acidentalmente através de artrópodes infectados. Em situações pouco frequentes, como na Dengue, Chikungunya, Zika e Febre Amarela, o homem é fonte importante de infecção do vetor e da ampliação da área de circulação viral. Os vetores mais importantes dessas doenças são: mosquitos<sup>11</sup>, carrapatos, flebótomos (mosquitos palha) e os culicídeos (maruins)<sup>12</sup>. A transmissão ao homem pode se dar também por transfusão sanguínea ou verticalmente de mãe para filho na gravidez. Nem sempre a transmissão é conhecida, e em certas ocasiões a responsabilidade recai nos acidentes ocorridos em atividades de laboratório e na contaminação por exposição a aerossóis<sup>13</sup>. Mais de 100 (cem) arbovírus são responsabilizados como produtores de doença no homem. Os Bunyavírus e Alphavírus transmitidos por mosquitos e os Flavivírus por mosquitos e carrapatos, pertencem às três famílias mais importantes, respectivamente, Bunyaviridae, Togaviridae e Flaviviridae, geralmente responsáveis por quadros febris e encefalíticos<sup>14</sup>. Outros vírus pertencentes à família Bunyaviridae e a outros grupos virais, transmitidos por mosquitos, carrapatos, mosquitos palha e maruins, causam com maior frequência, quadros febris ou febris hemorrágicos<sup>15</sup>. Os ciclos de transmissão dos arbovírus são complexos, com numerosas espécies de artrópodes hematófagos e animais vertebrados participando dos ciclos enzoóticos, geralmente em ambientes silvestres visitados pelo homem, ou por extensão dessas áreas para locais habitados, que passam a conviver com a presença de artrópodes e circulação viral<sup>16</sup>. O homem quando altera o meio ambiente existente na natureza pode ser responsabilizado pela ampliação do habitat natural dos artrópodes e dos arbovírus albergados por eles<sup>17</sup>. Embora a infecção humana ocorra frequentemente pela picada de hematófagos, pode acontecer mais raramente de outras formas, como no caso da Encefalite Russa, através da ingestão de leite contaminado de cabra ou ovelha. O homem é pouco importante na perpetuação das arboviroses, com exceção de algumas como Dengue, Zika e Chikungunya, cuja transmissão é feita pelo Aedes e o Oropuche por maruins, de um homem a outro em centros urbanos e zonas rurais. O que torna a Chikungunya, a Zika e a Oropuche epidêmicas e a Dengue endemoepidêmica em áreas urbanas<sup>5,18</sup>. A taxa de infecção inaparente, geralmente elevada em muitas arboviroses, depende do tipo de vírus, da idade do paciente, da quantidade de vírus inoculada e da condição física dele. A incubação da doença por vetores ocorre em duas fases: extrínseca nos artrópodes e intrínseca no homem. São considerados como hospedeiros de manutenção das

arboviroses, as aves silvestres, os roedores, os marsupiais, os primatas, os morcegos, os répteis, e os vetores: mosquitos, carrapatos, mosquitos palha e maruins. Os vetores e vertebrados suscetíveis são geralmente responsabilizados pela produção do ciclo básico das arboviroses e pela elevação dos mesmos em habitats favoráveis, constituindo fator fundamental para a sua persistência. O homem e alguns vetores, na maioria dos casos infectados acidentalmente, não são essenciais para a manutenção do ciclo básico das arboviroses, como também não o são os chamados hospedeiros amplificadores, com exceção dos porcos domésticos na Encefalite do Japão e equinos na Encefalite da Venezuela. A transmissão transovariana em artrópodes é um mecanismo importante para a manutenção de certas arboviroses: Encefalite Russa, por carrapatos; Encefalite Japonesa, Febre Amarela e Dengue, por mosquitos. Além disso, é responsável pela persistência viral nos climas temperados em épocas frias durante a hibernação dos artrópodes e vertebrados. Os arbovírus têm sido encontrados em todos os continentes, predominando nas regiões tropicais. A maioria é encontrada apenas em um continente, ou mesmo em uma localidade (foco). Em dois continentes, foram encontrados, apenas, os vírus da Febre Amarela, das Encefalites Equinas, da Encefalite de St. Louis e da Febre do Congo. A Dengue é a única que atingiu recentemente todos os continentes. No Brasil já foram isolados cerca de 202 arbovírus, 186 circulando na Amazônia<sup>19</sup>, a maioria de patogenicidade desconhecida, e 22 no restante do país<sup>20</sup>. Dos 39 tipos de arbovírus associados com infecções humanas reconhecidos no Brasil, adquiridos na natureza ou em laboratório, 34 encontram-se na Amazônia, com isolamento de 30 em pacientes moradores da área. Em nosso país os mais importantes são: os da Dengue, Zika, Chikungunya, Febre Amarela, Oropouche, Mayaro e Rocio. Nas nossas cidades a responsabilidade pela reemergência da Dengue em 1981 e emergência da Chikungunya em 2014, da Zika em 2015 e possibilidade concreta da volta da Febre Amarela urbana se deveu a reintrodução do mosquito *Aedes aegypti* pela cidade de Belém do Pará em 1967. Tendo ele em seguida alcançado, ao longo dos últimos anos, todos os 26 estados do país e o Distrito Federal<sup>21</sup>. Situação que pode ser agravada nas áreas urbanas, caso o *Aedes albopictus* vetor de várias arboviroses em outros continentes, e que existe entre nós desde 1986, com grande dispersão em nosso território, principalmente na região sudeste, densamente povoada, consiga se adaptar a ponto de conseguir transmitir as mesmas arboviroses<sup>22</sup>.

O *Aedes aegypti*, cuja designação tem origem na junção da palavra grega, *Aedes* (odioso) e a palavra latina (do Egito) <sup>23</sup> é um mosquito que se distingue dos demais por apresentar listras brancas, no tronco, cabeça e patas, sobrevive muito bem nas temperaturas quentes e úmidas das regiões tropicais, perece em regiões frias, deposita seus ovos acima da superfície dos reservatórios com água, de preferência limpa, podendo permanecerem viáveis aí por até 450 dias. Tem sido reconhecido também em matérias orgânicas de fossas. Ataca mais frequentemente durante o dia, proliferando nos domicílios ou em torno deles nas zonas urbanas, preferencialmente nas estações chuvosas do ano, e dificilmente é encontrado em zonas rurais, quando possivelmente são introduzidos aí passivamente em recipientes transportados pelas pessoas<sup>24</sup>. O *Aedes albopictus*, denominado de tigre asiático, tem praticamente as mesmas características do *Aedes aegypti*, embora não

tenha demonstrado capacidade de transmissão das arboviroses no Brasil, no entanto está comprovada essa possibilidade em laboratório<sup>24</sup>. A Dengue reemergiu entre 1981 e 1982 em Roraima, com 10 mil casos devido aos sorotipos Den 1 e Den 4. Somente o D 1 persistiu avançando, sendo detectado no Rio de Janeiro e em outros estados em 1986<sup>25</sup>. Os sorotipos Den 2 e Den 3 surgiram no Rio, respectivamente em 1990 e 2000, com a presença da Dengue Hemorrágica a partir de 1990<sup>26</sup>. Em dezembro de 2010 foi isolado o sorotipo Den 4 em Roraima, reintroduzido provavelmente através da fronteira desse estado com a Venezuela onde o vírus circula abundantemente. Portanto a partir de 2010 temos os quatro sorotipos virais da Dengue circulando no Brasil e produzindo doença endemicamente e epidemias repetidas a curto intervalo de tempo, a última em 2019 com aproximadamente um milhão e meio de casos registrados, e o prenúncio de mais uma em 2020 com mais de 850.000 mil casos no final do primeiro semestre do ano. A Zika vem apresentando surtos repetidos na América Latina, o primeiro deles no Brasil em abril de 2015, surgindo como doença gripal seguida de exantema e artralgia. Supõe-se que o Zika vírus, no entanto, tenha entrado no país, antes, desde a Copa do Mundo de futebol, realizada no Brasil em 2014, trazido por habitantes originários de áreas tropicais atingidas de forma mais intensa por ele, como da África, onde surgiu, e da Polinésia Francesa, na Oceania<sup>27</sup>. Na Chikungunya os primeiros casos da doença foram detectados no Brasil em junho de 2014, no estado de São Paulo, em soldados vindos do Haiti, e os casos autóctones um pouco depois, no mês de setembro, em pai e filha no Oiapoque, Pará. Estudos retroativos revelam que o vírus da Chikungunya (CHIKV) talvez circule em nosso país já a partir de 2012, originário da África Central, e que tenham ocorrido duas entradas, pois o genótipo viral encontrado na Bahia é totalmente diferente do existente no Oiapoque<sup>28</sup>. A Febre Amarela, que em 90% dos casos cursa com quadros leves e moderados, em sua forma grave geralmente associada à insuficiência hepática e renal, apresenta letalidade entre 30 a 50%. A Febre Amarela silvestre, mantida nas matas graças principalmente aos mosquitos dos gêneros: *Sabethes* e *Hemagogus*, juntamente com os primatas existentes aí, são responsáveis pelo ciclo da doença, têm distribuição ampla na Amazônia, com casos todos os anos, e, periodicamente, epidemias na região Centro-Oeste e na parte ocidental de Minas Gerais e Maranhão<sup>29</sup>. Ampliou as ocorrências para a região Sudeste, São Paulo e Sul, Paraná e Rio Grande do Sul a partir de 2007, e mais recentemente a partir de 2017 apresentou dispersão viral em direção ao Leste, onde não era detectada há décadas, atingindo os estados do Espírito Santo e Rio de Janeiro no bioma Mata Atlântica, com 1.376 casos confirmados e 483 óbitos no verão 2017/2018. A maior incidência já registrada desde 1942, ano da erradicação da Febre Amarela urbana em nosso país, que pode reemergir devido a presença de altas densidades do *Aedes aegypti* nas cidades e a possibilidade do *Aedes albopictus* passar a transmitir o vírus amarílico, como já acontece em vários países da África, detectado frequentemente em cidades, zonas rurais e silvestres do Brasil. O vírus Oropouche tem se apresentado geralmente com quadros febris ou febris exantemáticos, sendo responsável por mais de 500 mil casos em vários estados da Amazônia<sup>5</sup> nas últimas décadas, tendo havido registro de casos na Bahia em 2017. O Mayaro tem sido evidenciado com relativa frequência na mesma região amazônica, alcançando positividade sorológica em até 20% da população rural, e em

determinados grupos chega a alcançar 60%<sup>9</sup>, apresentando-se na maioria das vezes com febre, exantema e artralgia, predominante nas extremidades, acompanhadas de mialgia e dor retro-ocular. Recentemente, trabalho publicado em 2015 detectou a presença do vírus em Cuiabá e no Pantanal do Mato Grosso do Sul. O vírus Rocio foi identificado como agente etiológico de encefalite em uma epidemia de 1975 no litoral sul de São Paulo, com 1.021 casos, e no ano seguinte nova epidemia atingiu São Paulo e Paraná com 500 casos registrados. Sempre demonstrando gravidade, com número elevado de óbitos e sequelas neurológicas. Sem outras epidemias, a confirmação da persistência viral foi evidenciada pela positividade específica para o vírus no soro de indivíduos em 1983 e 1987 no vale da Ribeira em São Paulo. Outras viroses patogênicas para o homem são assinaladas na Amazônia, incluindo-se três agentes responsáveis por importantes surtos de encefalites nos Estados Unidos (Encefalite Equina Leste e Oeste e Encefalite de St. Louis), sem quadros neurológicos, apenas algum grau de imunidade para os três vírus, embora o vírus da Encefalite de St. Louis tenha sido isolado em dois pacientes com quadro febril e agressão hepática. Fora da Amazônia, registrou-se um caso fatal pela Encefalite Equina, e tem-se encontrado níveis sorológicos de anticorpos para o vírus St. Louis em habitantes do Rio de Janeiro, São Paulo, Minas Gerais, Alagoas, Ceará e Bahia. Também são assinaladas arboviroses na Amazônia evidenciadas simplesmente por quadros febris: Ilhéus, Piry, Guaroa, Mucambo, Carapuru, Murutucu, Oriboca, Tacaiuma, Guamá, Candiru e Catu. Desconhece-se, até o momento, a capacidade, desses vírus produzirem futuramente quadros graves de doença. Fora da Amazônia, dos vinte e dois arbovírus estudados, isolados em artrópodes, vertebrados silvestres e seres humanos, dois assumem especial importância, por seu potencial em produzir doenças: o da Encefalite Venezuelana e o Carapuru.

### ***Patologia/Patogenia***

A patologia humana é diversificada, porquanto o mesmo agente pode produzir lesões de diferentes intensidades nos vários órgãos ou tecidos, revelando as variações clínicas observadas:

- quadros febris; não há comprovação de alterações histopatológicas, com exceção da Dengue cuja biópsia de pele revela edema endotelial de pequenos vasos, edema perivascular e infiltrado de células mononucleares, quadros hemorrágicos; os mecanismos patogênicos não são bem conhecidos, e os quadros anatômicos são variáveis, havendo envolvimento ocasional de algumas vísceras, como, fígado, rins e sistema nervoso central (SNC)<sup>30</sup>. Nos capilares, há alterações discretas: tumefação endotelial, edema e infiltrado de mononucleares perivasculares, ou mesmo hemorragias perivasculares, sem danos parietais evidentes,
- quadros encefálicos; com variado grau de degeneração e necrose<sup>31</sup>, e os quadros são acompanhados de proliferação glial e infiltrado perivascular e meníngeo, quase sempre por mononucleares. As lesões apresentam tendência topográfica não eletivas, embora na Encefalite Japonesa e do vale Murray ocorram maior agressão às células de Purkinje, e na Encefalite pelo vírus Rocio às estruturas da base do cérebro<sup>32</sup>.

### ***Manifestações Clínicas***

Há uma grande variedade de apresentações clínicas produzidas pelos arbovírus patogênicos para o homem. Vários tipos sorológicos podem determinar

manifestações clínicas semelhantes, assim como o mesmo tipo pode ocasionar manifestações clínicas diferentes:

- doença febril com ou sem exantema<sup>5</sup>;
- doença febril hemorrágica<sup>15</sup>;
- doenças agudas do sistema nervoso central (SNC)<sup>32</sup>.

#### **Doença febril com ou sem exantema**

É produzida nos quadros exclusivamente febris por praticamente todos os arbovírus, principalmente aqueles pertencentes às três famílias: Bunyaviridae, Flaviviridae e Togaviridae. A febre, que pode atingir 40°C, e as dores generalizadas são comuns. Dengue, Febre Amarela, vírus Oropouche, Mucambo, Ilhéus, grupo C Guamá e outros são comumente isolados. Nos quadros com exantema, este costuma associar-se à febre, tem caráter maculopapular, geralmente aparece após o terceiro dia da doença, de caráter universal, e atinge com menor intensidade rosto e mãos. O vírus Chikungunya, da Dengue, Ross River, Sindbis, Mayaro e Oropouche, são frequentemente responsabilizados. Determinados quadros cursam com artrite, de punho, tornozelo, joelhos e pequenas articulações das extremidades, que persistem por dias a meses, principalmente nos casos de Chikungunya, Sindbis e Mayaro<sup>9</sup>.

#### **Doença febril hemorrágica**

Apresenta quadros febris agudos com extensas manifestações hemorrágicas, frequentemente acompanhadas de derrame capilar, choque e altas taxas de letalidade, se não tratados corretamente e oportunamente. Todos podem apresentar comprometimento hepático, porém de forma mais grave na Febre Amarela, acompanhada de icterícia. Três membros da família Bunyaviridae, diversos Flavivírus, entre eles o vírus da Dengue e da Febre Amarela e o Alfavírus denominado Chikungunya, são os responsáveis por essas formas.

#### **Doenças agudas do SNC**

Apresentam sintomatologia diversificada com um amplo espectro de apresentação, de meningite asséptica até encefalites graves com, paralisias, coma e morte. Geralmente são assintomáticas, casos benignos com cefaleia febril ou com sinais indicativos de meningite asséptica. As formas graves têm início agudo com febre elevada, cefaleia, sinais meníngeos, estupor, alterações de consciência, tremores, convulsões e coma, geralmente em lactentes, acompanhados de paralisia espástica, raramente flácida. As taxas de letalidade variam de 0,3 a 60%, sendo mais elevadas nas Encefalites: Japonesa, do Vale Murray e Equinas do Leste e Oeste. As sequelas resultantes são mais graves nas crianças, e variam de quadros convulsivos a retardo mental severo. Inúmeros arbovírus das famílias Bunyaviridae, Flaviviridae e Togaviridae apresentam capacidade encefalitogênica, como o St. Louis, o Rocio e outros.

#### **Diagnóstico Laboratorial.**

Os métodos geralmente utilizados são: isolamento do vírus<sup>33</sup>, sorologia<sup>34</sup>, detecção de antígeno<sup>35</sup>, de genoma viral e histopatologia<sup>29</sup>.

#### **Isolamento viral**

Constitui-se no método ideal para determinar a especificidade do arbovírus, advindo geralmente de sangue de pacientes suspeitos. O vírus é isolado, geralmente nos três primeiros dias da doença, período médio de viremia da maioria das arboviroses. Pode haver isolamento, também, de secreção da orofaringe na

Encefalite Equina e Venezuelana, ou do líquido vesicular no Sindbis, e nos óbitos, de tecido nervoso do fígado e de outros órgãos<sup>29</sup>.

Os vírus são identificados após um tempo de multiplicação nos animais de laboratório inoculados, ou diretamente nas culturas celulares em testes com soros hiperimunes de grupos de arbovírus existentes na área em questão. São utilizadas técnicas de Fixação de Complemento (FC), Inibição da Hemaglutinação (IH), Imunofluorescência (IF) ou Elisa.

### **Sorologia**

O teste imunoensaio enzimático com captura de anticorpo IgM: MAC-Elisa em IgM, é o teste atual mais utilizado para o diagnóstico sorológico de uma variedade de arboviroses, incluindo, Dengue, Chikungunya, Zika, Febre Amarela, Mayaro, Oropouche e Rocio, por ser um teste simples, rápido, positivo por 90 dias, indicador de infecção ativa ou recente, primária ou secundária<sup>34</sup>. Torna-se positivo em mais de 90% dos casos na segunda semana de doença. Pode ser utilizado também na detecção de IgM no líquido cefalorraquidiano de encefalites por arbovírus. Outros exames sorológicos têm sido evitados em razão das reações cruzadas, necessidade de duas ou mais amostras e não separação das frações IgG e IgM, embora ainda se use o teste de IH para inquéritos soroepidemiológicos, devido à longa permanência desses anticorpos no organismo.

### **Detecção de antígeno**

Ultimamente tem despertado grande interesse, haja vista a rapidez dos resultados, conseguidos com menos de 24 horas em plasma ou soro de animais. A demonstração do antígeno – embora menos sensível que o isolamento viral pelo radioensaio (RIE) e Elisa –, tem tido cada vez mais importância na clínica. Nos casos fatais, tem sido possível identificar Dengue e Febre Amarela em tecidos formolizados de pulmões, fígado, linfonodos etc. pela técnica de imuno-histoquímica, utilizando-se anticorpos marcados com uma enzima (peroxidase). Antígenos de arboviroses em mosquitos também têm sido detectados por IF e Elisa<sup>35,36</sup>.

### **Detecção de genoma viral**

Busca demonstrar a presença de RNA, no homem e em macacos no sangue ou em tecidos, e em mosquitos. O genoma viral é ampliado, por meio da reação em cadeia de polimerase (PCR), principalmente na Dengue e na Febre Amarela, identificando-se o material pela técnica de Western Blot<sup>37</sup>.

### **Histopatologia**

Algumas arboviroses, como a Febre Amarela, podem desenvolver alterações degenerativas bastante sugestivas em alguns órgãos, como fígado e rins, capazes de sugerir o diagnóstico mediante cortes histológicos post mortem desses órgãos de tecidos humanos ou de outros animais<sup>29</sup>. No fígado ocorre uma esteatose e necrose mediodzonal com o aparecimento de corpúsculos citoplasmáticos, denominados de Corpúsculos de Councilman e nos núcleos os denominados Corpúsculos de Magarinos. Nos rins encontramos importante necrose do epitélio tubular com alterações glomerulares insignificantes.

### **Tratamento**

Não há tratamento específico para as arboviroses. Na maioria dos casos o tratamento é sintomático visando o combate à dor e à febre muito frequentes<sup>38</sup>. Pode haver necessidade, em casos extremos, do uso de morfina e seus derivados.

Além dos cuidados com alimentação e hidratação, deve-se atentar para as alterações hepáticas, renais, cardiológicas, pulmonares e neurológicas que se evidenciam em cada arbovirose, na grande variedade de quadros clínicos, procurando manter, principalmente, as condições metabólicas e hemodinâmicas dos pacientes<sup>38</sup>. Exige-se nos casos da síndrome congênita da Zika vírus (SCZ), pela multiplicidade e intensidade das agressões ao sistema nervoso central dos recém-nascidos, um acompanhamento constante por profissionais de saúde das mais diversas áreas. Normalmente se contraindica o uso de Aspirina, Ibuprofeno, Diclofenaco, Nimesulida e corticosteroides, devido ao risco de complicações renais e hemorrágicas, podendo os últimos serem indicados nos casos de Chikungunya crônica. Paracetamol e/ou Dipirona são geralmente os analgésicos e antitérmicos mais utilizados, podendo se fazer o Tramadol ou Codeína no fracasso terapêutico dos primeiros no combate a dor.

As infecções bacterianas associadas, muito comum nos casos mais graves, são muitas vezes responsáveis pelos quadros de coagulação intravascular disseminada (CIVD). O tratamento com rapidez e correção pode reduzir bastante a letalidade nestas situações.

### ***Profilaxia***

A profilaxia das arboviroses é feita com base na vigilância entomológica, controle vetorial físico, controle vetorial químico<sup>28</sup> e biológico, educação em saúde para a comunidade e vacinação<sup>39,40</sup>. A vigilância entomológica, através de armadilhas para captura de insetos adultos e a busca ativa detectando presença de larvas nos reservatórios de água, é capaz de estabelecer os índices de infestação dos vetores no ambiente, permitindo estabelecer ações dirigidas ao seu combate, que em 1996 tinha como objetivo erradicar o *Aedes* (PEAa), e que em 2002 passou a visar apenas o controle nos locais de risco de epidemias de Dengue (PNCD), hoje extensivo à Chikungunya e Zika, baseado no levantamento rápido dos índices da presença do *Aedes aegypti* (LIRAa). Este índice procura estabelecer a nível dos municípios os riscos nos mesmos de epidemias transmitidas por esses insetos, que a partir de 2017 foram obrigados por resolução federal, a enviá-lo anualmente ao Ministério da Saúde, a quem cabe coordenar as ações do combate ao *Aedes aegypti* a nível nacional<sup>41</sup>. Um número elevado de residências é visitado por agentes municipais de saúde, em torno de 2.000 moradias, e se estabelece o índice de infestação predial (IIP)<sup>42</sup>, que é considerado satisfatório quando as larvas não são detectadas, ou o são, em pouquíssimas residências, índice inferior a 1%. De alerta e médio risco, índice de 1 a 3.9%, e com alto risco de surto das doenças em questão, acima de 3.9%. Aproveita-se a oportunidade para estabelecer também o índice de Breteau, que consiste em avaliar o número de reservatórios com presença de larvas do mosquito em cada domicílio, o que permite com mais precisão avaliar a gravidade da situação<sup>42</sup>. O último levantamento entomológico enviado em 2019 ao MS contou com o envio dos dados de 5.141 municípios, mais de 90% deles. Somente 422, em torno de 7.7% não enviaram. Os resultados revelaram que naquele momento, 3.035, 59.6%, estavam com índices satisfatórios, 1721, 33.79% indicavam estado de alerta e 336 municípios, 6.59%, estado de risco. O Acre apresentou a maior média, 5.1 de IIP e Pernambuco ficou situado em 4º lugar entre os estados, com 2.6 de IIP. No controle físico tem importância fundamental os cuidados com relação ao domicílio

e peridomicílio, sobretudo a necessidade da presença de saneamento básico de qualidade: abastecimento de água potável, esgotamento sanitário, limpeza urbana com destinação de resíduos, e manejo das águas pluviais. Além de não permitir qualquer coleção de água na área<sup>11</sup>. O cuidado deve se estender ao afastamento de ambientes silvestres, assim como evitar morar muito próximo às matas, em particular naquelas com antecedentes de casos comprovados de arboviroses, e tentar preservá-las na medida do possível para não interferir no habitat dos vetores. No controle químico e biológico tem que se levar em consideração a resistência dos insetos aos produtos utilizados em sua eliminação, a dificuldade do combate aos vetores adultos e a tendência atual de se usar fórmulas combinadas com mais de um agente para se conseguir uma resposta mais efetiva. A melhor fase para o combate ao inseto é a larvária, tendo o mosquito adulto mais facilidade de resistência aos inseticidas e hábitos intradomiciliares, que reduzem a eficiência da atividade perifocal (fumacê), utilizado apenas nas localidades com circulação viral e casos presentes da doença. O produto mais utilizado durante décadas foi o Themephós, um organoclorado que pelo seu grau de resistência ao longo dos anos foi abandonado em 2012<sup>43</sup>. A partir de 2013, foi introduzido o Diflubenzuron, derivado da ureia, que apresenta um período de residualidade bom, seis semanas, é biodegradável, não causa dano ao meio ambiente e possui acentuada resistência a degradação pela luz. Ele elimina o mosquito em uma semana, produzindo grande mortalidade em todos os estados larvais, bloqueando a síntese de quitina, um dos principais componentes da cutícula dos insetos, impedindo-os de atingir a idade adulta. Em 2014 foi introduzido também o Pyriproxifen com bons resultados. Tem sido usado há mais de 25 anos um inseticida biológico resultante de cultura do *Bacillus thuringiensis israelensis*<sup>44</sup>, que embora não tenha criado resistência, tem sua concentração reduzida rapidamente, talvez por isso utilizada conjuntamente com a soltura de grandes quantidades de machos estéreis por radiação gama, responsáveis pela redução importante de ovos na natureza. Vêm sendo usados também mosquitos *Aedes* contaminados em laboratório por uma bactéria, a *Wolbachia pipientis*<sup>45</sup>, que impede a multiplicação do vírus neles. São soltos em seguida para cruzarem com mosquitos do meio ambiente, originando ovos contaminados com a mesma bactéria, gerando adultos refratários aos vírus. Podem ser utilizados também repelentes e inseticidas ambientais com o propósito de afastar ou matar insetos adultos nos locais geralmente fechados onde vivem as pessoas. São encontrados em forma de espirais, líquidos e pastilhas de aparelhos elétricos que devem ser aprovados pela ANVISA, obedecendo todas as precauções e cuidados recomendados pelo fabricante do produto. Os inseticidas “naturais” à base de citronela, andiroba e óleo de cravo, comercializados como, velas, odorizantes de ambientes, limpadores e incensos indicando propriedades repelentes, não possuem eficácia comprovada até o momento, e não foram aprovadas pela ANVISA<sup>46</sup>. Há ainda os repelentes de uso tópico aplicados na pele fazendo parte do arsenal de combate aos mosquitos. Três princípios ativos são comercializados no Brasil, e foram aprovados pela ANVISA: IR3535, DEET e Icaridin<sup>47</sup>. Eles diferem entre si quanto à indicação de uso, duração do efeito e proteção. O IR3535 tem recomendação mais ampla, protegendo inclusive gestantes e crianças de seis meses a dois anos, com o inconveniente de seu efeito fugaz, necessitando de reaplicações a cada duas horas.

O DEET embora também proteja gestantes e ter efeito mais prolongado em torno de seis horas, não pode ser aplicado em crianças abaixo de dois anos, e diferentemente dos adultos que usam concentração do princípio ativo em torno de 15%, as crianças de dois a doze anos só devem usar concentrações de 10%. O Icaridin também não pode ser usado abaixo de dois anos de idade, e sim aplicado como os outros em gestantes, tendo como grande vantagem a duração de sua proteção em torno de 10 horas.

O processo de educação em saúde voltado à população que deveria ser importante, na erradicação ou controle dessas doenças, pela conscientização das pessoas em colaborar, mantendo suas residências e o entorno sem focos de mosquitos, tem surtido pouco efeito. As recomendações são no sentido da erradicação dos criadouros, pelos cuidados de manter fechados os reservatórios, como caixas d'água, eliminar objetos e lixo que possam acumular água em locais como, jardins, quintal e nos terrenos baldios próximos às residências<sup>48</sup>. As condições socioeconômicas da população mais carente, refletidas nas condições precárias de moradia, muitas vezes sem dispor dos serviços realizados por saneamento básico, combinadas com baixos índices educacionais não têm contribuído com a redução dessas doenças, e o que se apresenta no momento é o aumento da densidade e área de atuação dos vetores e circulação viral com epidemias de grande magnitude como na Dengue, repetidas a curto intervalo de tempo como a mais recente ocorrida em 2019 com mais de um milhão e meio de casos notificados, e o aparecimento da Chikungunya em 2014 e da Zika em 2015, arboviroses que nunca existiram no país e que rapidamente se disseminaram por todo território nacional. Quanto às vacinas, na Febre Amarela a de vírus vivos atenuados confere excelente imunidade,<sup>39,40</sup> em torno de 99%, e deve ser aplicada a partir de nove meses de idade, podendo se reduzir para 6 meses em risco de epidemia, e de 2017 para cá o MS deixou de recomendar doses de reforço a cada 10 anos, bastando uma única dose para toda vida<sup>49</sup>. Na Dengue, uma vacina de vírus vivos atenuados tetravalente foi aprovada pela ANVISA em 2016, sendo sua eficácia de 65.6% para todos quatro sorotipos, devendo ser aplicada em três doses, de 9 a 45 anos de idade<sup>39,40</sup>. Como esta vacina não apresenta ainda uma resposta ideal, busca-se uma outra, segura para crianças e adultos, de baixo custo, proteção elevada para os quatro sorotipos, que induza imunidade prolongada e proteja com dose única. Temos uma em fase final de testes no Instituto Butantã revelando boas características que deve ser ofertada em 2021. Enquanto o MS do Brasil estuda o uso em sua rede, a vacina existente já é recomendada por: SBP, SBIm e SBI. Na Febre Amarela, Dengue, Zika e Chikungunya o combate ao *Aedes aegypti* nas regiões urbanas impede a reintrodução da primeira nas cidades e reduz ou elimina as demais<sup>50</sup>. No caso do vírus Oropouche, pela sua característica de disseminação aguda e explosiva de suas epidemias urbanas, produzidas exclusivamente por maruins nestes locais, recomenda-se também, o controle vetorial nas cidades, o que não se faz nas demais devido ao combate oneroso e ineficaz aos transmissores, principalmente por habitarem as matas, além da importância clínica reduzida dos casos com raríssimas formas graves e fatais.

### **CHIKUNGUNYA<sup>51</sup>**

Doença, que em sua forma clássica costuma cursar com quadro febril e poliartralgia

intensa, geralmente de evolução benigna, comprometendo com mais intensidade neonatos e indivíduos acima de 60 anos. O termo Chikungunya tem origem reconhecida em um dialeto africano (Makonde), significando, “aquele que se dobra”, posição adotada pelos pacientes em virtude das dores articulares que os impedem de apresentar uma postura correta.

### **ETIOLOGIA**

O vírus da Chikungunya (CHIKV) é composto de RNA, pertence à família *Togaviridae* e ao gênero *Alphavirus*<sup>8</sup>, tendo como vetores o *Aedes aegypti* e o *Aedes Albopictus*. Ele é considerado, como o vírus Mayaro e outros de menor importância em um grupo de vírus com antigenicidade semelhante que tem predileção em produzir inflamações articulares. Foi isolado pela primeira vez em um ser humano na Tanzânia, em 1952, por ocasião de um surto de doença febril que assolava o país. Possui quatro genótipos geneticamente distintos: Oeste Africano, Leste-Centro Sul Africano (ECSA), Asiático e Indiano (IOL). No Brasil, estudos recentes feitos em função da emergência recente da doença no país em 2014 revelaram pela primeira vez nas Américas a circulação do genótipo Leste-Centro Sul Africano (ECSA) nos casos autóctones isolados na Bahia, enquanto o Asiático, genótipo circulante no Amapá<sup>52</sup> é semelhante ao das ilhas do Caribe.

### **EPIDEMIOLOGIA**

A Chikungunya hoje já foi identificada em mais de 60 países, atingindo Ásia, África, Europa e Américas, com letalidade baixa, menor que a da Dengue. A doença embora tenha sido detectada no sul da Tanzânia em 1952 em um surto epidêmico, só reemergiu em 2004 no Quênia, propagando-se em seguida para Camarões, outras ilhas do Oceano Índico e Índia, que registrou, somente ela, 244.000 casos da infecção com 203 mortes entre abril de 2005 e abril de 2006. Foi identificada pela primeira vez fora da África e Ásia, na Europa em 2007, na Itália, França e Croácia. A transmissão autóctone do vírus nas Américas, ocorreu por duas entradas evidenciadas pelos dois genótipos circulantes<sup>52</sup>, e foi detectada pela primeira vez no Caribe em 2013, no Brasil no Oiapoque em 2014, embora estudos retrospectivos tenham revelado que talvez o vírus já tivesse circulado em nosso país a partir de 2012, originário da África Central. Os casos reportados nas Américas até 2015 atingiram 37.480 com 693.489 suspeitos, destes, 356.079 somente na Colômbia<sup>53</sup>. No Brasil, em São Paulo, já em junho de 2014 alguns de nossos soldados que serviam na Força de Paz da ONU no Haiti foram diagnosticados como os primeiros casos importados da doença, tendo os autóctones ocorrido em setembro do mesmo ano em pai e filha residentes no Oiapoque/PA<sup>54</sup>. Rapidamente, em outubro de 2014, no país já havia registro de 828 casos, somente 39 deles importados. Os casos continuaram a crescer no Brasil e em 2015 foram registrados como prováveis, 38.332 casos, uma incidência calculada em 18.7 para 100.000h com 6 óbitos: três na Bahia, um em Sergipe, um em Pernambuco e um em S. Paulo. Com uma mediana de idade para os óbitos em torno de 75 anos. Em 2016 foi evidenciado o maior número de registros até hoje no Brasil com 263.598 casos prováveis, incidência até a semana epidemiológica 49 de 128.9 por 100.000h, com predomínio da região nordeste, 405.2 por 100.000h. Aparecendo como estados mais comprometidos, Rio Grande do Norte com 718.5 por 100.000h e Pernambuco com 506.7. No mesmo período se constatou 159 óbitos, registrando-se em Pernambuco o maior número, 54, com uma

mediana de idade das ocorrências em torno de 62 anos<sup>55</sup>. A partir deste ano ficou constatado a presença de casos em todas as regiões do país. Houve uma regressão do número de casos em 2017, caindo para 184.694. Queda que se acentuou em 2018, tendo sido registrado até a semana epidemiológica 49, 85.221, com incidência no Brasil de 40.9, a menor dos últimos anos, predominando o Sudeste com 51.094 casos, 60% dos registros e incidência de 58.3 para 100.000h. Nova elevação do número de casos se constatou em 2019, com 130.820 até a semana 49, incidência de 62.3, com predomínio ainda do Sudeste, 103.7. Estados mais atingidos, Rio de Janeiro e Rio Grande do Norte que concentraram 75.9% dos casos. Foram confirmados 95 óbitos com maior letalidade na região centro-oeste, embora o estado do Rio com 69.5% dos casos e 66 óbitos deteve o maior número de mortes. Estudos realizados neste ano comprovaram que a taxa de letalidade predominou entre os idosos a partir dos 60 anos e os mais afetados acima de 80 e abaixo de um ano. Comparando-se estatisticamente com idades entre 10 e 19 anos, o risco de morrer foi de 67.0 vezes maior acima de 80 anos e 30.2 nos menores de um ano<sup>56</sup>. No corrente ano de 2020 até a semana 26, no final de junho, primeiro semestre, temos a notificação de 48.316 casos prováveis o que está projetando situação intermediária de acometimentos no final do ano entre 2018 e 2019. Embora tenhamos nesses últimos cinco anos e meio, 2014/2020 a existência da Chikungunya em nosso país em um número significativo de casos atingindo a população, não é possível comparar em nada ao grande número de casos de Dengue, que em três anos: 2015, 2016, 2019 e agora em 2020 com mais de 850.000 casos até final de junho, tem apresentado surtos anuais em torno de um e meio milhão de casos com incidências superiores a 700 por 100.000h. Pelas condições inerentes ao Brasil e as próprias características da doença, estamos expostos a grandes e explosivas epidemias no país, pelo aumento da extensão geográfica das regiões com circulação viral. Situação de risco, por possuímos território extenso, susceptibilidade de grande parte da população a uma doença nova, abundância de primatas e mosquitos nas matas, capazes de estabelecer um ciclo enzoótico como na África, casos assintomáticos, menor período de incubação intrínseco no homem e extrínseco no vetor, maior período de viremia, circulação simultânea com a Dengue, e finalmente pela ampla distribuição por todo território nacional do *Aedes aegypti* e *Aedes albopictus*<sup>57</sup>, este último com possibilidade de adaptação como vetor, referida em outras partes do mundo<sup>54</sup>.

#### **PATOGENIA**<sup>58</sup>

A patogenia é ainda pouco compreendida e envolve mecanismos predominantemente periféricos. Após a picada do inseto o vírus invade as células endoteliais e os fibroblastos subcutâneos replicando-se na porta de entrada. Daí são transportados ao nódulo linfático local onde ocorre a segunda replicação viral. Em seguida ocorre uma intensa viremia com invasão dos monócitos sanguíneos e posterior disseminação para os tecidos: músculos, sistema nervoso, articulações, fígado etc. Segundo Chow e colaboradores a fase aguda da doença está relacionada a viremia que se reflete pela carga viral com duração aproximadamente de quatro dias, quando ocorre uma produção pelos monócitos parasitados de uma grande produção de citocinas pró-inflamatórias, tais como: Alfa Interferon, ILG, IL1Ra, IL-12, IL-15, IP-10, e MCP-1, dando

início concomitantemente ao processo inflamatório e de imunidade. Após este período inicial observa-se rápida redução da viremia e do quadro de dor articular com melhora da qualidade de vida. Nos cinco a quatorze dias subsequentes os pacientes não apresentam mais viremia detectável, entretanto um número significativo deles persiste com sintomas. Estudos demonstram que mais de 40% dos pacientes evoluem para a forma crônica da doença. Sendo os mecanismos fisiopatológicos da dor neuromuscular e da artrite crônica apenas parcialmente conhecidas. Acredita-se que estes sintomas sejam decorrentes da persistência viral nos macrófagos, células oriundas dos monócitos sanguíneos quando estacionadas nos tecidos: musculares, hepático, linfoides, do sistema nervoso, articulares, como as células sinoviais etc<sup>59</sup>. Além das artralguas, queixas neurológicas podem estar presentes em 40% dos pacientes, e 10% destes com manifestações persistentes, caracterizando neuropatia periférica com predomínio do componente sensitivo, inclusive com desencadeamento de processos autoimunes<sup>60</sup>.

### **MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS<sup>61</sup>**

Considera-se caso suspeito de Chikungunya todos aqueles em que o paciente apresenta febre de início súbito, elevada, e artralgia ou artrite intensa de início agudo, sem uma causa evidente.

O período de incubação da doença, denominado intrínseco, que ocorre no homem, dura em média de três a sete dias, podendo variar entre um e doze dias. O extrínseco ocorre no vetor, dura em média 10 dias. O período de viremia acontece dois dias antes do início dos sintomas e perdura por mais oito dias. A Chikungunya diferentemente das outras arboviroses costuma ser sintomática em 70% dos casos e evoluir em três períodos distintos separados pelo tempo de duração do quadro clínico: fase aguda, subaguda e crônica. A fase aguda tem duração em torno de 10 dias a subaguda de dez dias à três meses e a partir daí tem início a fase crônica.

### **FASE AGUDA<sup>62</sup>**

A fase aguda geralmente tem início súbito com febre elevada, quase sempre superior a 38.5°C, poliartralgia intensa e aparecimento de exantema maculopapular de três a cinco dias após o início da febre. Com menor frequência aparece fadiga, cefaleia e dor nas costas pela mialgia presente de leve a moderada intensidade, conjuntivite, dor retro-ocular e sintomas digestivos, mais comuns em crianças: dor abdominal, náuseas, vômitos e diarreia. A febre pode ser contínua, intermitente ou bifásica e seu desaparecimento não se associa ao agravamento do quadro como ocorre na Dengue. Poliartralgia tem sido descrita em mais de 90% dos pacientes nessa fase, presença de dor em várias articulações, simétrica, atingindo grandes e pequenas articulações, com frequência em regiões mais distais do corpo. Podendo mais raramente ser assimétrica e mesmo ser monoarticular. As crianças menores de um ano apresentam com frequência, choro frequente e irritabilidade como expressão de dor. Quanto maior a idade do paciente, mais possibilidades ele tem de apresentar febre, artralgia e edema articular. O exantema é papular e maculopapular acometendo aproximadamente metade dos pacientes, acompanhando-se de prurido em 25% dos casos, atingindo principalmente tronco e extremidades incluindo as regiões palmar e plantar, podendo inclusive alcançar a face, com duração de dois a três dias.

### **FASE SUBAGUDA<sup>62</sup>**

A fase subaguda segue a fase aguda e pode durar até três meses. Nela temos a persistência ou agravamento das artralguas da fase anterior sob a forma de poliartrite distal e tenossinovite hipertrófica subaguda em punhos e tornozelos, além de astenia importante e volta do exantema maculopapular em tronco e membros, atingindo a região palmoplantar com prurido generalizado que pode evoluir para púrpura, vesículas ou bolhas.

#### **FASE CRÔNICA<sup>62</sup>**

Ultrapassa os três meses de doença com sinais e sintomas inflamatórios articulares e musculoesqueléticos. Há um comprometimento poliarticular generalizado e simétrico, podendo ser assimétrico ou monoarticular nas mesmas articulações da fase aguda e subaguda, acompanhado de dor com ou sem edema, limitação importante dos movimentos dos membros, que eventualmente podem evoluir com artropatia destrutiva semelhante à artrite psoriática ou reumatoide, levando frequentemente a deformidade dessas articulações. Há relatos de dores ao longo da coluna vertebral, nas regiões: sacroilíaca, lombosacra e cervical. Outras manifestações são descritas nessa fase: alterações do humor, alterações de memória, déficit de atenção, distúrbios do sono, depressão, alopecia, bursite, disestesias, parestesias, dor neuropática, fenômeno de Raynaud, alterações cerebelares e turvação visual. Admite-se que a cronificação esteja intimamente relacionada com a idade dos pacientes acima dos 45 anos, distúrbios articulares preexistentes e maior gravidade das lesões articulares na fase aguda da doença.

#### **FORMAS ATÍPICAS**

Consideramos formas atípicas, com aparecimento menos frequentes, que podem ser graves, todas aquelas que, mesmo sem febre ou dor articular, são geralmente ocasionadas pelo efeito direto do vírus, respostas modificadas de origem imunológica ou mesmo pelo uso concomitante de medicamentos e que apresentem alterações do Sistema Nervoso: meningoencefalite, encefalopatia, edema cerebral, hemorragias intracranianas, convulsões, síndrome de Guillain-Barré, síndrome cerebelar, paresias, paralisias e neuropatias dos olhos<sup>63</sup>; Coração: miocardia hipertrófica, disfunção ventricular<sup>64</sup>; Olhos: neurite óptica, iridociclite, episclerite, retinite e uveíte<sup>65</sup>; Pele e Mucosa: hiperpigmentação por fotossíntese, exantema, lesões semelhantes ao eritema nodoso, dermatoses vesiculobolhosas, lesões esfoliativas e ulcerações aftosa-like<sup>66</sup>; Rins: nefrite e insuficiência renal aguda; Outros: discrasia sanguínea, pneumonia, insuficiência respiratória, hepatite, pancreatite, síndrome de secreção inapropriada do hormônio antidiurético e insuficiência adrenal. As formas graves da doença comumente exigem internação para o uso de terapia intensiva por fazer o paciente correr risco de morte. Acometem com mais frequência os pacientes com comorbidade: história de convulsões prévias, asma, insuficiência cardíaca, alcoolismo, doenças reumatológicas, anemia falciforme, talassemia e hipertensão arterial sistêmica, em uso de medicamentos como aspirina, paracetamol em altas doses e anti-inflamatórios. Também crianças e pacientes com idade superior a 65 anos. Chama atenção nos recém-nascidos a recusa sistemática da alimentação, acompanhada de febre, síndrome algica e edema de extremidades. Embora não se conheça efeito teratogênico do vírus, com raros abortamentos e os partos cesáreos não agravarem a doença, pode haver a

transmissão vertical no período intraparto em 49% dos casos com aparecimento dos sintomas em torno de sete dias após o nascimento<sup>67</sup>. O vírus não se transmite pelo leite na amamentação.

#### **DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL**<sup>62,38</sup>

O diagnóstico da Chikungunya, no momento, se faz principalmente com a Dengue e a Zika, não somente pelas semelhanças clínicas, como também pela existência das três estarem associadas em todo Brasil, e mais, praticamente com todas as doenças febris que cursam com artrites agudas.

Dengue—Febre moderada, mialgia intensa, rash mais tardio entre o 5º e 7º dia, prurido muito intenso, forte cefaleia, dor retro-ocular frequente, ausência de poliartralgias ou poliartrites, pouca presença de edema de mãos e pés. Pode ter sinais de alarme como hepatomegalia e sangramento de mucosas, evoluindo para choque nas formas graves. No laboratório a Proteína C reativa não se altera e há tendência de leucopenia importante. As plaquetas podem sofrer queda acentuada e hematócrito elevado como sinais de alarme. Embora exista risco de morte na fase aguda, não evolui para cronicidade<sup>68</sup>.

Zika—Febre moderada, rash cutâneo precoce, já a partir do primeiro dia, maculopapular, com distribuição craneocaudal, conjuntivite muito frequente, alterações neurológicas possíveis e graves como na síndrome de Guillan-Barré, incomum edema de mãos e pés, risco importante de infecção congênita. Febre do Mayaro--- Tem grande identidade antigênica e clínica com a Chikungunya, inclusive cursando com febre elevada, rash cutâneo, artralgia e comprometimento articular, embora sua presença até hoje endemicamente e em epidemias tenha ocorrido apenas na região amazônica. O laboratório específico tem fundamental importância nesta região no diagnóstico diferencial entre elas.

Malária—Há uma periodicidade da febre, paroxismos, insuficiência renal, alteração do nível de consciência, hepatomegalia e/ou esplenomegalia e história de exposição em áreas de transmissão.

Leptospirose---Mialgia intensa em panturrilhas, sufusão ocular, icterícia rubínica, oligúria, hemorragia conjuntival, acompanhadas de história positiva de exposição em águas contaminadas.

Febre Reumática---Poliartrite migratória de grandes articulações, infecção prévia de garganta, positividade dos critérios de Jones (presença de sinais maiores como cardite, coreia, nódulos subcutâneos) etc., e sinais menores, aumento de VSH, de Proteína C reativa etc., cultura de orofaringe positiva para Streptococcus e positividade rápida para antígenos e anticorpos antiestreptocócicos.

Artrite séptica---História de trauma, derrame articular com sinais flogísticos importantes, acometimento de grandes articulações, geralmente monoarticular em crianças, acompanhados de leucocitose com aumento da velocidade de hemossedimentação e o líquido sinovial com alta contagem de leucócitos.

#### **DIAGNÓSTICO LABORATORIAL**<sup>38,62</sup>

Contamos com uma série de exames específicos e inespecíficos na Chikungunya. Nos específicos contamos com o isolamento viral em cultura de células<sup>33</sup>, a pesquisa do genoma viral de RNA<sup>37</sup> e sorologia<sup>34</sup>. Como nos primeiros sete dias de doença temos

uma viremia de grande intensidade, recomenda-se neste período tanto o isolamento viral como a pesquisa do genoma. Na prática, pela maior dificuldade da realização do isolamento, se prefere a detecção do RNA genômico por técnicas moleculares através do teste de Reação em Cadeia de Polimerase em Tempo Real (RT-PCR), superior à Reação em Cadeia de Polimerase (PCR), pela sua maior rapidez de realização, mensuração quantitativa, baixo risco de contaminação, facilidade de padronização e alta sensibilidade/especificidade. Este exame pode ser realizado ao mesmo tempo em algumas situações, concomitantemente para Chikungunya, Dengue e Zika, quando denomina-se “triplex”<sup>69</sup>. Não está indicado em pacientes de área epidêmica, pois os critérios de confirmação dos casos se dá por critérios clinicoepidemiológicos, exceto em crianças abaixo de dois anos, em grávidas, em suspeitas de novos focos e casos pós-epidêmicos. A sorologia é a forma mais amplamente usada para confirmação diagnóstica, e busca identificar anticorpos IgM e IgG específicos contra o vírus da Chikungunya pelo Teste de Elisa ou MAC-Elisa, e podem apresentar uma sensibilidade em torno de 85 a 98% e especificidade superior à 90%. Os anticorpos IgM já podem ser detectados em 4 a 20% dos casos a partir do terceiro dia de doença, e em mais de 80% após a primeira semana, aparecendo em alguns casos mais tardiamente após algumas semanas, presentes geralmente por um a três meses, podendo persistir por mais de dois anos nos casos de cronificação da doença. Devem ser solicitados após a primeira semana de doença, e se negativo repetir para detectar seu aparecimento tardio. O IgG aparece geralmente alguns dias após o IgM, e permanecem no organismo por toda a vida, devendo ser solicitado após a segunda semana do início do quadro. O Elisa pode ser realizado no plasma, sangue e soro, no LCR, urina e saliva. Outro teste realizado é a pesquisa de anticorpos neutralizantes por redução de placas (PRTN) no período agudo e de convalescença, quando devem quadruplicar em relação aos valores iniciais. É utilizado em diagnósticos diferenciais, porém em casos raros, pois é um método caro, trabalhoso e de difícil interpretação. Deve-se ter cuidado na sorologia com as reações cruzadas com outros Alfavírus que pertencem à mesma família do vírus da Chikungunya, como o Mayaro que tem grande circulação na região norte do país e tem sido encontrado fora dela. Nos exames inespecíficos, a leucopenia com linfopenia em torno de 1.000 células p/mm<sup>3</sup> é a alteração mais frequente com rara trombocitopenia. As provas inflamatórias inespecíficas como a velocidade de hemossedimentação (VSH) e a Proteína C Reativa (PCR) estão geralmente elevadas. As enzimas hepáticas, a creatinina e a creatinofosfoquinase, sofrem discretas elevações. Autoanticorpos, como o Fator reumático (FR), Fator antinúcleo (FAN), mesmo positivos em um número pequeno de casos de Chikungunya, devem ser solicitados na fase crônica da doença, para distingui-la de doenças reumatológicas. Na Doença Articular Inflamatória Crônica (DAIC), o RX pode ser útil para avaliar os danos articulares, assim como a ultrassonografia nos processos de sinovite, juntamente com a análise do líquido sinovial.

#### **TRATAMENTO**<sup>38,61,62</sup>

Não existe vacina na prevenção da Chikungunya, nem medicação específica antiviral para combatê-la. E não existindo um esquema terapêutico definido, procura-se manter níveis adequados de líquidos e eletrólitos no organismo reduzindo os efeitos severos da doença, controlando a febre, amenizando os impactos do processo imunológico,

tratando a dor, eliminando o edema, minimizando o efeito das erupções e evitando o aparecimento de lesões articulares crônicas. Nos pacientes do grupo de risco e/ou com sinais de gravidade é preciso estar mais atento às condições hemodinâmicas<sup>38</sup>, avaliando as funções: renal, hepática e cardíaca, como também os sinais e sintomas neurológicos, de hemoconcentração e de trombocitopenia. Na fase aguda da doença, no combate principalmente à dor e à febre, costuma-se usar inicialmente analgésicos como o Paracetamol, prescrito com cautela em pessoas com comprometimento hepático e a Dipirona<sup>38,62</sup>, nos casos refratários a estes, utiliza-se a Codeína, o Tramadol e drogas opioides. A Codeína pode ser utilizada também juntamente com o Paracetamol e Dipirona. A dose do Tramadol é individualizada de acordo com a resposta do paciente, e tem como inconvenientes seus efeitos colaterais: náuseas, vômitos, secura na mucosa oral, dor de cabeça, tontura e sonolência. Os anti-inflamatórios não hormonais (AINES) como Ibuprofeno, Naproxeno, Diclofenaco, Nimesulida, Indometacina, Piroxicam e Ácido Acetil Salicílico (AAS) não devem ser utilizados na fase aguda da doença pelo risco de produzirem hemorragias, principalmente na dúvida diagnóstica com o quadro clínico de Dengue. Além do AAS ser capaz de desencadear um quadro de Síndrome de Reye. Indicado seu uso após esta fase por um período de 7 dias para bloquear a formação de mediadores inflamatórios e síntese de prostaglandinas, promovendo alívio da dor na maioria dos casos. Os pacientes, nos períodos que não respondem aos analgésicos ou aos anti-inflamatórios não hormonais, principalmente na fase aguda com distúrbios musculoesqueléticos<sup>70</sup>, poliartalgias envolvendo mãos e pés com edema, beneficiam-se do uso de corticosteroides como a Prednisona em ciclos curtos de 3 a 5 dias, por via oral ou mesmo intra-articular, capaz de bloquear o processo imunológico e o processo inflamatório induzido pelo vírus, ou seus produtos presentes no próprio tecido articular. Pode haver volta dos sintomas após sua suspensão. As compressas frias utilizadas repetidamente durante o dia e o repouso na fase aguda, evitando sobrecarregar as articulações com o posicionamento adequado dos membros, protegendo as articulações e o retorno venoso, têm possibilidade de evitar a evolução da doença para a fase subaguda. Os corticosteroides podem ser usados em esquemas mais prolongados na fase crônica da doença, até por 21 dias, sem risco de insuficiência adrenal induzida, e a partir daí se houver necessidade de continuação do tratamento, deve se fazer o desmame com redução progressiva da dosagem. Procura-se evitar os corticosteroides em portadores de diabetes de difícil controle, fratura por osteoporose, pessoas bipolares, insuficiência renal crônica em diálise, Cushing, obesidade grau III, arritmias e coronariopatias. Também podem ser utilizadas nessa fase de poliartrites reumáticas inflamatórias da fase crônica as drogas anti-inflamatórias modificadoras de doença: Metotrexate, Cloroquina e Azatioprina, principalmente a primeira, com relatos do desaparecimento dos sintomas dentro de quatro a seis meses de tratamento com doses de 15 mg por semana<sup>71</sup>. Esses casos com artralgia prolongada e rigidez articular podem se beneficiar de programas de fisioterapia progressiva com movimentos e exercícios moderados, capazes de melhorarem a rigidez matinal e a dor. Nas parestesias em que se necessite combater a dor neuropática, pode se lançar mão dos antidepressivos tricíclicos, dos anticonvulsivantes gabapentínicos e dos opioides. A Ribavirina, droga antiviral utilizada no tratamento da Hepatite C, embora tenha sido utilizada em um

pequeno número ainda de pacientes e não se conheça bem seus mecanismos de ação parece ser eficiente naqueles com dores intensas e artrite por tempo prolongado, usada por sete dias, reduzindo o tempo das manifestações articulares e de partes moles.

### **PROFILAXIA**<sup>62</sup>

Assim como nas outras arboviroses com grandes epidemias atingindo as cidades, os cuidados na prevenção estão voltados para evitar o contato com o vetor da doença, baseados na vigilância entomológica, controle vetorial físico, químico<sup>28</sup> e biológico, educação em saúde para a comunidade<sup>26</sup> e vacinação. A vigilância vem sendo feita anualmente ao nível das residências nos municípios do país onde tem sido realizado o levantamento rápido dos índices da presença do *Aedes aegypti* (LIRAA), propiciando seu combate racional<sup>41,42</sup>. No controle vetorial físico é necessário contar com ações decisivas: no oferecimento de água tratada, esgotamento sanitário e recolhimento adequado do lixo, contando com a colaboração da comunidade, evitando-se água exposta no domicílio e peridomicílio<sup>11,48</sup>, locais de preferência como habitat dos mosquitos, e o uso de telas em portas e janelas, de mosquiteiro, de ar condicionado e de roupas longas, reduzindo as áreas expostas do corpo. O combate químico e biológico tem sido efetivado com diversas substâncias e mesmo com seres vivos, em campanhas visando principalmente destruir os focos larvários dos mosquitos, associadas à participação da população usando repelentes pessoais e ambientais contra os mosquitos adultos. Na educação em saúde, a população recebe informações pelos mais diversos meios de comunicação sobre a doença e como fazer para evitá-la. A vacina que seria no momento extremamente importante na profilaxia da doença, não se encontra disponível, embora vários grupos de pesquisadores no mundo estejam estudando sua produção, com preparação de vírus inativados, vacinas de vírus atenuados, proteínas de vírus recombinantes etc<sup>72</sup>. Pesquisadores da Universidade de Oxford no Reino Unido já fazem testes em humanos com o vírus da Chikungunya sem a presença até agora de efeitos adversos, e ao contrário de outros vírus tem apresentado capacidade limitada de mutação, o que facilita seu mapeamento genético. Tenta-se hoje aumentar os testes em humanos em outros países, começando pelo México, e acredita-se que ela poderá estar disponível se tudo correr bem no ano de 2024.

### **ZIKA**<sup>38,73</sup>

Zika é uma arbovirose produzida pelo Zika vírus, transmitido entre nós principalmente pela picada das fêmeas dos mosquitos *Aedes aegypti*, podendo também ter transmissão: vertical na gravidez, sexual<sup>74</sup>, e por transfusão de sangue<sup>75</sup>. Encontra-se em diversos fluidos orgânicos: sangue, sêmen<sup>74</sup>, liquor cefaloraquidiano, urina e também no leite, neste sem atividade de replicação e transmissão. A maioria dos quadros evolui assintomaticamente e os quadros clássicos sintomáticos são autolimitados, duram de três a sete dias, cursam com febre baixa, exantema precoce, muitas vezes já no primeiro dia de doença, dor muscular e de pequenas articulações que se tornam edemaciadas e olhos avermelhados. Pode ter neurotropismo desencadeando quadros de Guillan Barré em adultos e quadros de infecção congênita similar aos produzidos pela Rubéola, podendo inclusive cursar com microcefalia fetal e pós-natal<sup>76</sup>.

**ETIOLOGIA**

O vírus Zika (ZIKV) é um arbovirus emergente, de genoma RNA, pertencente ao gênero *Flavivirus*, família *Flaviviridae*<sup>6,7</sup>, com um único sorotipo e duas linhagens, a africana e a asiática, esta última identificada no Pacífico e nas Américas<sup>77</sup>, no Brasil foi descoberta na Bahia em 2015 por dois pesquisadores do Instituto de Biologia da Universidade Federal da Bahia. A linhagem africana veio a ser isolada novamente por estudiosos baianos do Centro de Integração e Conhecimento para a Saúde da Fiocruz/Bahia recentemente em 2019 no Rio e no Rio Grande do Sul, com publicação da descoberta em junho de 2020 no *International Journal Infections Diseases*<sup>78</sup>. A estrutura do vírus é muito semelhante à de outros *Flavivirus*: Dengue, Febre Amarela ou o vírus do Oeste do Nilo, tendo como principal diferença uma proteína chave de superfície, a E-ZIKV, fator importante para o neurotropismo do vírus Zika, o que permite entender como ele interage com células humanas<sup>79</sup>.

**EPIDEMIOLOGIA**<sup>80</sup>

Embora os primeiros casos de Zika em seres humanos tenham sido identificados em 1952 na Tanzânia, o vírus já tinha sido isolado desde 1947 a partir de macacos Rhesus utilizados como sentinelas na identificação de Febre Amarela em Uganda na floresta Zika, nome este que nominou a referida doença. Os casos se tornaram esporádicos e restritos ao continente africano e asiático até o ano de 2007 quando foram exportados provavelmente por doentes ou mosquitos infectados produzindo a primeira grande epidemia na ilha de Yap e em ilhas próximas pertencentes à Micropolinésia na Oceania. Em seguida houve outros grandes surtos de 2013 a 2014 em ilhas do Pacífico, atingindo: o arquipélago da Polinésia Francesa, Ilha de Páscoa, Ilhas Cook e Nova Caledônia<sup>80</sup>. Este foi o primeiro surto em que malformações congênicas como as microcefalias e outras complicações neurológicas, incluindo a síndrome de Guillain-Barré, forma não evidenciada em crianças, foram associadas à infecção. Síndrome com incidência estimada de 24 casos para 100.000 da doença, aproximadamente um caso em 4.000 pacientes. A associação da Zika com malformações congênicas somente foi percebida posteriormente, pouco tempo depois, já em 2015, em Pernambuco, Brasil. A transmissão continua em curso nas Américas, na região do Pacífico Ocidental e no Sudeste da Ásia e África. Casos no mundo inteiro em viajantes que retornam a seus países de origem têm sido relatados como importados. Somente em 21 países da União Europeia, região considerada de baixo risco de transmissão, segundo a OMS, com exceção da Ilha da Madeira em Portugal, Geórgia e região sul da Rússia. Entre junho de 2015 e janeiro de 2017 nesse continente foram notificados 2.123 casos confirmados de Zika acometendo entre eles 106 gestantes, todos relacionados com viagens a países com circulação viral. Embora haja reduzida possibilidade de transmissão na Europa, como descrito, ela existe de modo significativo no resto do mundo atingindo 87 países, 47 somente nas Américas. O primeiro caso nas Américas<sup>81</sup> foi diagnosticado na ilha de Páscoa, pertencente ao Chile, no ano de 2014, em uma criança de 11 anos, embora haja dados sugestivos que antes disso tenha circulado no Brasil entre outubro de 2012 e maio de 2013, porém, em nosso país os primeiros casos só foram diagnosticados por pesquisadores da Universidade da Bahia em abril de 2015<sup>38</sup> nos pacientes que vinham aparecendo em um surto com rash cutâneo sem diagnóstico preciso, provavelmente

desde final de 2014. Já em 2015 quando os primeiros casos autóctones da doença foram detectados, ela se disseminou por 18 estados do país com 3 óbitos, sem notificação apenas no Acre, Amapá, Goiás, Mato Grosso do Sul, Minas Gerais, Paraná, Rio Grande do Sul e Sergipe. Já Maranhão, Pará e Rio Grande do Norte tiveram casos nessa época com mediana de idade em torno de 20 anos, além de 954 da Síndrome Congênita da Zika (SCZ). Em 2016, detectou-se um maior número do surto epidêmico, tendo sido registrado como prováveis, 216.207 casos, com uma taxa de incidência de 103.6 por 100.000h até a semana epidemiológica 49, a região Centro-Oeste com a maior taxa, 205.3, e maior destaque em recém-nascidos para o estado de Mato Grosso, com 2.016 casos confirmados da SCZ. Foram registrados no período oito óbitos: quatro no RJ, dois no ES, um no MA e um na PB <sup>55</sup>. Em 2017, os casos prováveis começaram a cair consideravelmente, tendo sido registrados 17.593, com incidência de 8.4 por 100.000h até a semana epidemiológica 50, ainda com predomínio da região Centro-Oeste com 38.8. Devendo-se a elevação constatada ao estado do Mato Grosso que além dos casos adquiridos teve confirmados 369 casos de SCZ. Só ocorreu um óbito neste ano, em RO. Em 2018 a redução do número de casos continuou acentuada em todo país com um registro de casos prováveis de 8.104, com uma taxa de incidência de 3.9 até a semana 49. O maior número de casos foi do Sudeste com 3.010, 31.7%, seguindo-se o Nordeste com 2.345 casos, 28.9%. O estado em destaque continuou sendo o Mato Grosso, com 16.6 casos por 100.000 habitantes. Quatro óbitos registrados no ano, PB, AL, SP e GO, com 178 casos da SCZ. No ano de 2019 até a semana epidemiológica 49 foram notificados 10.741 casos, incidência próxima a 2018, de 5.1, tendo o Nordeste a maior, 9.3 p 100.000h, e foram confirmados até então três óbitos na Paraíba, com 55 casos de SCZ <sup>56</sup>. No corrente ano de 2020 até a semana 25, sete dias antes do término de junho tem-se o registro de 4.666 casos prováveis, o que faz prever números intermediários da doença entre 2018 e 2019, mais próximos deste último Comparando-se os casos de Zika nesses 4 anos e meio, desde a detecção dos primeiros casos com as outras arboviroses que vem assolando a nossa população, constatamos que sua incidência é intensamente menor que a dengue com número de casos em alguns dos últimos anos em torno de um e meio milhão, com incidências superiores a 700 por 100.000h e também menor que Chikungunya. Em relação a Chikungunya mesmo no auge da epidemia em 2016, a incidência da Zika embora mais próxima foi menor: de 103.6, para 128.9<sup>55</sup>. Nos outros anos tem oscilado com incidência no mínimo dez vezes menor. De outubro de 2015 a outubro de 2019 foram notificados 18.282 casos de SCVZ, tendo sido excluídos de saída 2.241 (12.3%), 8.550 descartados (46.8%), 615 (3.4%) inconclusivos, 2.659 (14.5%) em investigação, 743 (4.1%) prováveis e 3.474 (19%) confirmados. As confirmações foram separadas em dois grupos: o primeiro, 2.969 casos (85.5%) confirmados em recém-nascidos e crianças e o segundo os diagnosticados como fetos, juntamente com os óbitos, 505 (14.5%); abortos, natimortos, óbitos neonatais e óbitos infantis, seguindo na medida do possível o protocolo do MS de 2017, de notificação, investigação e classificação dos casos em território nacional. Documento utilizado na orientação da vigilância e atenção à saúde na Síndrome Congênita pelo Zika vírus e STORCH (Sífilis, Toxoplasmose, Rubéola, Citomegalovirose e Herpes Simples). A maioria dos óbitos nesse período, ocorreu no Nordeste, (54.9%) dos casos, seguido pelo Sudeste (25.3%) e

Centro-Oeste (8.4%), sendo os estados com maior número, os do Nordeste: Pernambuco com 232 e Bahia com 131. Embora os dados indiquem que o período epidêmico aparentemente esteja se encerrando, ainda estão ocorrendo casos novos confirmados, como os 29 casos de crianças nascidas até a semana epidemiológica 40, em 2019<sup>82</sup> e 13 casos na 25ª semana de 2020. Como nem sempre a doença se apresenta com microcefalia ao nascimento é importante o acompanhamento posterior das crianças cujas mães apresentaram Zika na gravidez. Em estudo de um coorte de mais de um milhão de nascimentos no geral, se constatou um número de três casos de malformações congênitas para 1.000 nascidos vivos. Outros estudos com Zika na gravidez revelam números de 5 a 8% de SCZ, e estudos americanos revelam o percentual em torno de 10%, aumentando para 15% se a ocorrência for no primeiro trimestre da gravidez. Vale destacar que a comprovação da relação de causa e efeito da Síndrome Congênita do Zika (SCZ), com o acometimento pelo vírus Zika de mulheres grávidas foi efetivada pela primeira vez no mundo, no Brasil, em Pernambuco no ano de 2015<sup>73</sup>. Até então a síndrome era desconhecida pela medicina, e só foi reconhecida em outras partes do mundo acometidas pela doença antes do Brasil, retroativamente após a descoberta pernambucana. Em relato do Serviço de Infectologia Pediátrica do Hospital Oswaldo Cruz, pertencente à Faculdade de Ciências Médicas da Universidade de Pernambuco, referência no estado em doenças infecciosas e parasitárias, inclusive as de origem congênita, o fato se deu após observação por duas neuropediatras: Ana Van der Liden e Vanessa Van der Linden, de um aumento inusitado de microcefalias na cidade do Recife nos últimos dias de agosto e começo de setembro de 2015. Elas relataram ao referido Serviço e à Secretaria Estadual de Saúde de Pernambuco/Sistema de Vigilância em Saúde (SVS), que durante 3 meses tinham registrado mais de 30 casos de RNs microcéfalos, somando-se os casos de diversos municípios do estado de Pernambuco, que até então mantinham uma média anual de nove casos do acometimento nos últimos oito anos<sup>73</sup>. Afastadas as causas genéticas e infecciosas mais comuns, como Toxoplasmose, Rubéola e Citomegalovirose, pelas provas laboratoriais e pelo caráter explosivo do achado, e como circulava no estado os quatro sorotipos de Dengue e o vírus da Zika com uma elevação significativa seis meses antes de um quadro clínico com febre baixa e rash cutâneo, se pensou na possibilidade de uma das arboviroses. Em novembro de 2015 Pernambuco elaborou o primeiro protocolo de investigação desses casos nas crianças com microcefalia e a Secretária de Saúde do estado juntamente com o Ministério da Saúde decretaram o episódio como Emergência Nacional em Saúde Pública e em seguida o MS criou o Protocolo Nacional para Vigilância e Investigação da referida síndrome. A OMS em fevereiro de 2016, decretou também o acontecimento como Emergência Internacional em Saúde Pública (PHEIC). Evidências em Pernambuco, ainda em 2015, sugeriam a possível relação microcefalia/Zika vírus com o encontro do referido vírus no líquido amniótico de um feto intrauterino malformado, hipótese definitivamente comprovada em fevereiro de 2016, quando se conseguiu detectar IgM para o ZV no LCR de crianças portadoras de microcefalias no referido Estado, descartando-se laboratorialmente através da sorologia todas as possíveis causas que pudessem originar a malformação encontrada<sup>73</sup>. Embora a vigilância seja mantida até hoje, a OMS e o MS suspenderam os Estados de Emergências, Internacional e Nacional,

respectivamente em novembro de 2016 e maio de 2017. Pernambuco com o maior número de casos de microcefalia foi o primeiro estado a notificá-los, e a grande maioria dos estados das distintas regiões brasileiras vieram a fazê-lo em seguida com o predomínio de registros no Nordeste. No estudo realizado em Pernambuco com recém-nascidos acometidos da SZC entre agosto de 2015 a dezembro de 2017, considerando-se o período epidêmico que durou de agosto de 2015 a março de 2016, o estado contribuiu com a maioria dos 60.6% referentes ao Nordeste.

### **PATOGENIA**

A Zika apresenta risco superior as outras arboviroses de desenvolver complicações neurológicas. Em estudos existentes sobre as ações do vírus da Zika em relação aos comprometimentos neurológicos se sabe que eles são voltados principalmente para os neurônios imaturos da gestação resultando na microcefalia dos recém-nascidos, atingindo também células maduras cerebrais de adultos como nas encefalites, e os nervos periféricos na Síndrome de Guillain-Barré, sugerindo que alterações moleculares em uma proteína de sua superfície, denominada NS1, possam estar relacionadas com uma maior agressividade do vírus reforçando seu neurotropismo capaz de produzir as referidas doenças<sup>83</sup>. Mesmo a citada proteína tendo bastante semelhança com a de outros vírus, descobriu-se que ela possui diferenças na sua estrutura em relação a dos outros Flavivirus, o que facilitaria essas ações por seus dois componentes responsáveis pelas alterações neurológicas, um em sua superfície interna capaz de interagir com a membrana celular do hospedeiro, e outra externa com o sistema imunológico<sup>79</sup>. Nos casos de microcefalia o vírus interrompe a embriogênese impedindo que as células tronco se transformem em neurônios no sistema nervoso central, deixando o cérebro de crescer<sup>83,84</sup>. Na Guillain-Barré o organismo por uma reação autoimune produz anticorpos contra a bainha de mielina dos nervos periféricos desmielinizando-os<sup>84,85</sup>. Em estudos mais recentes foram identificadas em neurônios infectados pelo vírus da Zika a expressão de proteínas celulares semelhantes às encontradas na Esquizofrenia, Alzheimer e Parkinson exigindo maiores estudos para desvendar o significado dessa descoberta.

### **MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS<sup>38</sup>**

Doença febril aguda, autolimitada, com período de incubação de três à seis dias, evolução no geral extremamente benigna, com febre baixa, menor que 38.5°C, ou mesmo afebril, com duração de um a dois dias, exantema precoce, com permanência de um a dois dias, de evolução craniocaudal, disseminado, com intenso prurido, mialgia discreta, artralgia de leve a moderada com edema de pequenas articulações de mãos e pés, além de hiperemia conjuntival. Geralmente evolui para cura em três a sete dias do início dos sintomas, sendo possível em alguns casos demorar mais, em função das artralgias que podem perdurar por aproximadamente um mês. As formas assintomáticas são predominantes, em torno de 80% dos acometimentos, e as formas graves são raras, presentes podem levar o paciente a óbito pelas complicações estabelecidas<sup>86</sup>.

### **COMPLICAÇÕES**

As complicações quando presentes geralmente estão relacionadas as ações do vírus dirigidas ao sistema nervoso central e periférico: SZC (com ou sem microcefalia)<sup>82,87</sup>,

Síndrome de Guillain-Barré, meningoencefalite, mielorradiculite, mielite<sup>88</sup> etc. Como em outras infecções o vírus da Zika é capaz de desencadear uma reação autoimune denominada Síndrome de Guillain-Barré, considerada, como a microcefalia, uma das complicações mais importantes da doença. Ocorre em qualquer idade, embora predomine em adultos jovens na faixa etária de 20 a 40 anos, começando com dormência ou queimação nos membros inferiores ascendendo para os superiores, acompanhando-se em seguida na mesma ordem por fraqueza progressiva, podendo em 20 a 30% dos casos atingir na sequência os músculos torácicos, pescoço e cabeça. Nesta situação pode levar ao comprometimento respiratório que quando não assistido pode resultar na morte do paciente<sup>89</sup>. Outra complicação importante que atinge o conceito durante a gravidez em vários períodos do desenvolvimento, com mais intensidade no 1º trimestre, teve seu conceito estabelecido com mais objetividade no final de 2017 por um conjunto de sinais e sintomas que incluem a microcefalia, e outras alterações: do SNC, dos exames de imagem, da visão, da audição, neurossensoriais e achados clínicos, dismorfológicos, físicos e funcionais, associados ao vírus no período gestacional. A microcefalia teve também seu conceito atualizado: má formação congênita na qual há um desenvolvimento anormal do cérebro caracterizada pelo perímetro cefálico abaixo de menos dois desvios padrão da média para idade e sexo<sup>82,90</sup>. Embora o neurotropismo do vírus seja acentuado, pode haver direcionamento para outros órgãos, como, fígado e coração. Na SCZ, nem sempre há proporcionalidade entre a intensidade do quadro clínico da mãe e o do feto. Casos clínicos leves maternos podem acarretar: insuficiência placentária, morte fetal, e outras malformações como artrogripose e desproporção craniofacial.

#### **DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL<sup>38</sup>**

O Diagnóstico diferencial da Zika é amplo, principalmente com as doenças infecciosas, quando se deve procurar identificar determinadas características clínicas peculiares a cada uma delas. Importante saber onde o paciente circulou recentemente para localizar áreas endêmicas de determinadas doenças, ou mesmo se ele habita uma localidade onde doenças semelhantes são endêmicas ou mesmo epidêmicas, lançando mão quando necessário de exames laboratoriais específicos e inespecíficos, assim como exames de imagens em suas diversas formas. Além de termos que diferenciar a Zika da Dengue e da Chikungunya, doenças que apresentam semelhanças clínicas entre si e têm circulado juntas, transmitidas pelo mesmo mosquito, temos também que afastar: Leptospirose, Malária, vírus do Nilo Ocidental, Rubéola, Febre Amarela, Eritema Infeccioso, entre outros. E na SCZ: Toxoplasmose, Rubéola, Citomegalovirose, Herpes Simples e Sífilis.

Dengue – febre moderada com duração de cinco a sete dias, dor retro-ocular intensa e frequente, exantema tardio com aparecimento entre o 5º e o sétimo dia, conjuntivite infrequente, manifestações neurológicas mais raras, forte cefaleia, mialgia intensa, Proteína C reativa normal, e como sinais de gravidade com risco de morte a hepatomegalia, os sangramentos, o hematócrito elevado e a baixa do número de plaquetas<sup>91</sup>.

Chikungunya – febre elevada com duração de três a cinco dias, exantema incomum, conjuntivite pouco frequente, manifestações neurológicas incomuns,

podendo ser presentes e graves em neonatos, edema de mãos e pés comuns, mialgias assíduas e evolução para cronicidade principalmente pelas artropatias frequentes. Leptospirose – Importante sufusão conjuntival podendo caminhar para insuficiência renal e hepática.

Malária – Região endêmica com febre intermitente e calafrios.

Vírus do Nilo Ocidental – Retorno de viagem a uma região endêmica e perturbações visuais intensas.

Rubéola – adenomegalia importante.

Febre amarela – Sinal de Faget (bradicardia relativa), evolução bifásica, remissão de 24 horas seguindo-se recrudescimento com icterícia, insuficiência hepática e renal.

Eritema infeccioso – Eritema vermelho vivo em ambas as bochechas, não afetando o dorso do nariz e a região perioral.

O diagnóstico da síndrome congênita da Zika exige na grande maioria das vezes a utilização da sorologia específica e exames de imagem para distingui-la das outras, existindo um protocolo estabelecido pelo Ministério da Saúde nesse sentido.

#### **DIAGNÓSTICO LABORATORIAL<sup>92</sup>**

O diagnóstico da Zika pode ser feito através de exames específicos quando se busca identificar o vírus ou mesmo a elevação de anticorpos produzidos e dirigidos contra ele. Se lança mão também de exames inespecíficos que vem se somar aos anteriores, acrescidos de exames de imagem dirigidos ao feto ou RN de mães com suspeita da doença. A identificação viral é estabelecida pela pesquisa do genoma viral através do RT-PCR no: soro, plasma, sangue, saliva, esperma, LCR e líquido amniótico <sup>38</sup>. No soro a detecção do vírus pode ocorrer do 1º ao 11º dia, mas como a viremia é muito curta o ideal é realizar o RT-PCR entre o 3º e 5º dia do início dos sintomas, sabendo-se que neste período os resultados na saliva têm sido mais positivos. A pesquisa na urina e no sangue total pode se estender a 10 dias, pela permanência prolongada do vírus na urina e de partículas virais nas hemácias do sangue. A sorologia é realizada preferencialmente pelo Elisa para detecção de IgM <sup>34</sup> a partir do 4º dia de doença, repetindo com duas semanas se negativo, e a IgG já a partir do 8º dia, de preferência após os 15 dias. Com o soro pode ser feito também o teste rápido que não tem demonstrado grande sensibilidade pois só capta grandes quantidades de IgM, ou da proteína NS1 existente no vírus. Em decorrência das reações cruzadas da sorologia do Zika com outros Flavivírus podem acontecer resultados falso positivos, principalmente nos dias de hoje quando em muitas regiões do país a doença ocorre simultaneamente com Dengue e uma boa parte da população teve que se vacinar contra Febre Amarela pelo seu avanço territorial ameaçando zonas urbanas. Nestes casos a sorologia é dirigida ao mesmo tempo para os dois vírus, verificando em qual deles a reação é mais intensa. Caso permaneçam dúvidas se recorre a Reação de Neutralização que deve ser solicitada apenas nessas situações, por se tratar de um exame caro, de difícil realização e interpretação. O MS tem recomendado após a disseminação da doença com um número elevado de casos em todo país que o diagnóstico da Zika seja feito por critérios clínicoepidemiológicos, exceção das grávidas com quadros clínicos suspeitos, RN com microcefalias ou outras malformações e quadros neurológicos compatíveis com complicações da Zika. Nestes casos o diagnóstico se estende a Chikungunya, Dengue e agentes infecciosos da

Síndrome TORCHS<sup>93</sup>, inclusive com realização de exames de imagens. Nos exames inespecíficos que podem colaborar com o diagnóstico: leucopenia de leve a moderada, queda discreta de plaquetas e marcadores de atividade inflamatória elevados; Proteína C reativa, fibrinogênio e ferritina. Os exames de imagens, como a ultrassonografia obstétrica ou morfológica, podem ser solicitados na gravidez para detectar microcefalia ou outras malformações já a partir do 1º trimestre de gestação<sup>94</sup>. Podem ser repetidos nos trimestres posteriores, caso negativo ou positivo, para detectar alterações fetais e acompanhar a progressão das lesões, se presentes, com total segurança para o conceito e a mãe por não produzir radiações. Nos RN, embora o padrão de calcificação característico da Síndrome de Zika congênita tenha sido definido pela Tomografia Computadorizada (TC)<sup>95</sup> sem contraste, e tenha sido utilizada de rotina até 2016, é atualmente reservada para casos especiais, como nas dúvidas diagnósticas e nas crianças com dificuldades de abordagem da fontanela por se encontrar totalmente ou parcialmente fechadas. A TC além de exigir sedação em sua realização, produz radiação equivalente de 70 a 100 exames radiológicos, o que define a Ultrassonografia Transfontanela (US-TF) como primeira opção nessa faixa etária. Ela é capaz também de definir patologias cerebrais em microcefalia de possível infecção intrauterina pelo vírus Zika no pós-natal, em crianças enquanto a fontanela se encontrar aberta, até aproximadamente os 6 meses de idade<sup>96</sup>. Nos casos em que a fontanela se encontra fechada antes dos seis meses, muito comum nos RN com SZC, mas os ossos cranianos ainda não estão totalmente espessados, continua-se tentando a Ultrassonografia, com uma variante, a Ultrassonografia Transóssea, através do osso temporal. A US-TO além de detectar alterações, é uma importante estratégia de triagem podendo ser repetida nos casos normais no acompanhamento do desenvolvimento das crianças ao longo do tempo de maneira mais barata, com execução mais fácil e sem efeitos colaterais. Em dois estudos realizados com imagens feitos por dois grupos de estudos sobre a SZC se verificou que as calcificações cerebrais predominaram nas complicações encefálicas, com 91.7% e 86.1%, em cada um deles, e dilatação ventricular logo em seguida com 71,1% e 66.9%, respectivamente. Em um dos estudos em relação aos casos confirmados, 75.7% apresentaram microcefalia, sendo 53.3% classificados como microcefalia severa.

#### **TRATAMENTO**

A Zika não apresenta tratamento específico, a maioria dos casos evolui de maneira benigna com eliminação viral em torno de uma semana e cura da doença. Nesses casos lança-se mão no período agudo de medidas gerais como repouso, hidratação e sintomáticos no combate a dor e a febre com os analgésicos Paracetamol e Dipirona, assim como anti-histamínicos no combate ao prurido intenso<sup>38</sup>. Evita-se a Aspirina e os anti-inflamatórios não esteroides (AINEs) na tentativa de se evitar hemorragias, principalmente em casos de dúvidas diagnósticas com Dengue. Deve-se ter um cuidado especial nos casos complicados com a síndrome de Guillain-Barré que aparece em duas a quatro semanas do início da doença, evolui com paralisia progressiva dos músculos podendo comprometer inclusive os da respiração. Nestes casos os pacientes devem ser internados com suporte de terapia intensiva, fisioterapia, uso de imunoglobulina intravenosa (IGIV), e em algumas situações especiais lança-se mão da plasmáfereze. A imunoglobulina e a plasmáfereze (substituição do plasma do paciente pelo do doador),

são utilizadas para substituir os anticorpos autoimunes que atacam os nervos periféricos responsáveis pela referida síndrome. Deve-se acompanhar de perto a progressão da doença que dura de 2 a 4 semanas, se estabelece em seguida e demora meses para a recuperação total, persistindo em alguns casos por até 2 anos. Com estas orientações se consegue a cura total em 90% dos casos. Em aproximadamente 5% dos pacientes persistem sequelas sensitivas ou motoras incapacitantes. Nestes casos a taxa de mortalidade situa-se em torno de cinco a sete por cento, por insuficiência respiratória, embolia pulmonar, pneumonias ou arritmias cardíacas<sup>89</sup>. Na síndrome congênita da Zika, em virtude do severo comprometimento das crianças, ficou evidente desde o início a necessidade de equipes multiprofissionais para o acompanhamento delas<sup>73</sup>: pediatras, neurologistas, pediatras infectologistas, oftalmologistas, otorrinolaringologistas, fonoaudiólogos, fisioterapeutas e terapeutas ocupacionais. A presença da microcefalia, seguramente o comprometimento com maior gravidade, em princípio já exigiria a participação dessa equipe multiprofissional, porém outras alterações não detectadas durante a gravidez e mesmo ao nascimento, necessitam de uma vigilância atenta e atenção redobrada do pediatra durante o crescimento e desenvolvimento da criança. Busca-se com isso identificar problemas que podem aparecer posteriormente, interferindo-se precocemente nas variadas complicações: convulsões, hiperatividade, alterações oculares<sup>97</sup> e auditivas, formas mais atenuadas da doença, no sentido de melhorar a qualidade de vida delas, evitando-se maior comprometimento de suas funções. Pernambuco, o estado e os municípios têm se mobilizado no sentido de prestar esta assistência, criando serviços especializados e descentralizado na Rede SUS.

### **PROFILAXIA**

Atualmente consiste nos cuidados com a prevenção, evitando-se contato com o *Aedes aegypti*, baseados na vigilância entomológica, controle vetorial físico, químico<sup>28</sup>, biológico e educação em saúde para a comunidade<sup>11,48</sup>. Aspectos estes, exaustivamente mencionados anteriormente na profilaxia das arboviroses em geral e da Chikungunya em particular. Do mesmo modo, evitar contato com sangue<sup>75</sup> e outros fluidos corporais, até mesmo em superfície de objetos, e também com esperma em relações sexuais<sup>74</sup>, uma vez que o vírus permanece mais tempo viável nesse meio. Em relação ao uso de vacinas, que teria grande importância na prevenção da doença, ainda não temos a disposição, para serem utilizadas em mulheres férteis e de rotina nos períodos epidêmicos, mas em função das complicações neurológicas e malformações da síndrome da Zika congênita. Quarenta projetos têm sido implementados no mundo desde 2016, encontrando-se alguns bastante avançados com testes em voluntários de vários países. O Brasil vem participando de alguns desses projetos, como é o caso do uso da vacina contra Febre Amarela produzida com um Flavivirus do mesmo gênero do vírus Zika que tem demonstrado proteção em camundongos. Sua grande vantagem, se aprovada em humanos, é a experiência com seu uso e a disponibilidade imediata, caso haja necessidade em uma grande epidemia. Vem sendo estudada por pesquisadores da UFRJ e Fundação Oswaldo Cruz. Outra experiência é com a vacina de DNA produzida por fragmentos genéticos do vírus Zika que tem sido testada por pesquisadores da USP e dos Estados Unidos, e a sua grande vantagem é de não produzir reações adversas. Os testes têm acontecido onde a doença é disseminada. O Instituto Evandro Chagas

juntamente com a Universidade do Texas vem pesquisando paralelamente a utilização de uma vacina preparada com o vírus da Zika atenuado, apresentando respostas favoráveis com uma única dose, postulando importante de uma boa vacina. Com todos estes projetos em andamento se aguarda para mais dois ou três anos a disponibilidade de uma vacina efetiva contra Zika<sup>98</sup>, como as já existentes contra outras arboviroses, caso da vacina contra Febre Amarela produzida no Brasil desde 1937 e a de Dengue liberada pela ANVISA desde 2015.

## **CONCLUSÕES**

### ***Arboviroses*** (Aspectos gerais)

Aborda-se na parte inicial desse trabalho as arboviroses no geral e particularmente a Chikungunya e Zika com mais destaque às duas, objeto maior da nossa exposição. Na primeira parte foi relatado que mais de 100 arboviroses são responsabilizadas como causas de doenças no homem, e 39 existem no Brasil, sendo a região amazônica com 34 delas o seu principal habitat. A reemergência em nosso país da Dengue em 1981, a emergência da Chikungunya em 2014 e da Zika em 2015 e da possibilidade real da volta da Febre Amarela urbana se deveu a reintrodução do *Aedes aegypti* pela cidade de Belém do Pará em 1967. As arboviroses embora possam ter outras formas de transmissão, têm nos insetos seus principais vetores, apresentam quadros clínicos desde formas assintomáticas, até formas graves, geralmente: neurológicas e hemorrágicas. Apresentam ciclo silvestre com ampliação posterior para áreas urbanas, podendo ter caráter epidêmico, e geralmente os homens não são fontes importante de infecção do vetor e da ampliação da área de circulação viral, com exceção da Dengue, Chikungunya e Zika. Não existem medicamentos específicos no combate a essas arboviroses, resumindo-se seu uso aos sintomáticos dirigidos a dor e a febre, além dos cuidados com alimentação e hidratação, devendo-se ficar atento as formas complicadas, mais raras, em consequência de suas alterações hepáticas, renais, pulmonares, cardiológicas e neurológicas, quando devem ser mantidas boas condições metabólicas e hemodinâmicas. A prevenção das arboviroses é realizada com base na vigilância entomológica, controle vetorial físico, controle vetorial químico e biológico, educação em saúde para a comunidade e vacinação. Na vigilância entomológica foi montado no Brasil um sistema de levantamento anual rápido, fundamentado nos índices da presença do *Aedes aegypti* nos municípios (LIRAA), baseado na infestação das residências (IIP) pelos mosquitos, capaz de estabelecer neles os locais de possíveis surtos epidêmicos, permitindo estabelecer as estratégias para o seu controle. A profilaxia por vacinas destinadas a estas viroses, medida importante em sua prevenção, se reduz até o momento à Febre Amarela e Dengue.

### ***Chikungunya***

A denominação da doença tem origem em dialeto africano, traduzido como “aquele que se dobra”. O quadro geralmente tem evolução benigna, embora com poliartralgia intensa. Os quadros mais severos são encontrados em neonatos e indivíduos acima de 60 anos. O agente etiológico é um vírus do gênero *Alphavirus* como o vírus Mayaro que predomina na região amazônica, mas já foi encontrado fora dela. Foi identificado na Tânzania em 1952 e hoje circula em mais de 60 países da Ásia, África, Europa e Américas,

atingindo o Brasil em 2014 no Oiapoque, Amapá. Estudos realizados no Brasil em 2019 revelaram que comparando idades das pessoas comprometidas com a doença, o risco de morrer foi de 67 vezes maior acima dos 80 anos e 30.2 vezes maior abaixo de 1 ano, comparadas com os de idade entre 10 e 19 anos. Embora as condições da doença e as características do Brasil possam favorecer o desenvolvimento de grandes epidemias, os surtos têm sido pequenos, bem menores que as epidemias de Dengue. A cronicidade da doença acontece após três meses do início dos sintomas e se caracteriza por comprometimento poliarticular com componente autoimune que pode perdurar por anos ou ser permanente, geralmente em pacientes acima de 45 anos. A doença pode também se apresentar em formas atípicas frequentemente com manifestações graves, atingindo: sistema nervoso, inclusive com a Síndrome de Guillain-Barré, olhos, pele, mucosas, rins, fígado (hepatite), pâncreas (pancreatite), adrenal (insuficiência), principalmente em pacientes que têm comorbidade como hipertensão, idade abaixo de um e acima de sessenta e cinco anos, ou naqueles em uso de determinados medicamentos como os anti-inflamatórios. No diagnóstico diferencial, Dengue e Zika devem ser consideradas, assim como todas as doenças febris que cursam com artrites agudas, inclusive a febre Mayaro. No laboratório, para o diagnóstico, lançamos mãos dos exames específicos pesquisando o genoma viral (RT-PCR) e sorologia (MAC-ELISA) para IgM e IgG. Nos casos duvidosos com resultados falso positivos, principalmente com o vírus Mayaro, pode-se realizar o teste de neutralização. E também são realizados exames inespecíficos onde geralmente se encontra leucopenia com linfocitopenia acentuadas, VSH e Proteína C reativa elevadas. No tratamento usa-se Paracetamol e Dipirona na fase aguda para o combate a dor e a febre, nos casos refratários o Tramadol e também corticosteroides por períodos curtos de três a cinco dias. Na fase crônica, os corticosteroides podem ser usados por períodos mais longos, Metrotexate, Azatioprina e nas parestesias, no combate a dor neuropática, podem ser utilizados os anticonvulsivantes opioides etc. Na prevenção, além dos cuidados dispensados a todas as arboviroses há estudos desenvolvidos em todo o mundo com preparação de vacinas de vírus inativado, vírus atenuado e proteínas de vírus recombinante, em busca de um bom imunizante contra a doença. Já existem testes em humanos com várias delas e o fato do vírus ter capacidade limitada de mutação facilita seu mapeamento genético e produção de vacinas, aguardadas para os próximos 4 anos.

### **Zika**

Doença em 80% dos casos assintomática, de quadro geralmente autolimitado com duração de três a sete dias, febre de baixa intensidade, exantema precoce, olhos avermelhados, dor muscular e de pequenas articulações que se apresentam edemaciadas. O vírus tem capacidade neurotrópica podendo produzir quadros neurológicos como Guillain-Barré em adultos e infecção congênita durante a gestação, que pode levar a síndrome congênita da Zika, com microcefalia fetal e outras complicações pós-natais. O arbovírus responsável pela Zika é um Flavivírus semelhante ao do vírus da Dengue, Febre Amarela e do oeste do Nilo, isolado nos macacos em 1947 na floresta de Zika, Uganda, e no ano de 1952 em seres humanos na Tânzania. Os primeiros casos no Brasil foram identificados na Bahia em abril de 2015, e Pernambuco registrou o maior número de casos de SCZ no surto epidêmico da doença de 2015 a

2016. Vem ocorrendo com incidência decrescente em todos os anos desde o início, menor que a da Dengue, mais próximo da Chikungunya, ainda assim inferior, mesmo em 2016, pico de sua epidemia. A relação de causa e efeito da Síndrome Congênita da Zika (SCZ) com o Zikavírus foi comprovada pela primeira vez no mundo em Pernambuco, 2015, com o encontro inicial do vírus no líquido amniótico de um feto intrauterino malformado e em seguida a presença de IgM para ZV no LCR em criança portadora de microcefalia. Nessa epidemia de 2015/16, o percentual de 60.6% do Nordeste foi o mais elevado do Brasil, cabendo a Pernambuco o maior número de casos. As complicações quando existem se circunscrevem ao sistema nervoso central ou periférico: SCZ, meningoencefalite, SGB etc. O diagnóstico diferencial no momento se impõe com Dengue e Chikungunya e doenças que cursam com exantema como Rubéola e Exantema Súbito e na SCZ com as síndromes TORCHS. No laboratório, como a identificação do genoma é de curta duração, pois a viremia é de poucos dias e a sorologia pode produzir reações cruzadas com vacinados de Febre Amarela e pacientes que tiveram Dengue, pode-se recorrer a reação de neutralização. Na SCZ a ultrassonografia é preferida no exame de escolha por não produzir radiação. A medicação, como em outras arboviroses, é feita com os cuidados gerais e sintomáticos contra febre, dor e no prurido com anti-histamínicos. Nos casos com maior gravidade como na SGB, geralmente o paciente é internado, estabelecido o suporte de terapia intensiva e imunoglobulina intravenosa. Os pacientes com SCZ tem o acompanhamento realizado por equipes multiprofissionais. Cuidado especial com relações sexuais e transfusões sanguíneas pela possibilidade da presença do vírus no sangue e nos fluidos corpóreos como o esperma. Pela gravidade dos quadros da SZC em neonatos desde 2016 existem aproximadamente 40 projetos em curso de produção de vacinas como a utilização da vacina de febre amarela, a vacina de DNA com fragmentos do vírus e a de vírus atenuados, o que prenuncia uma vacina eficaz nos próximos dois ou três anos.

## Referências Bibliográficas

1. Regis Filho JM. Dengue, Chikungunya e Zika. *Jornal do Comércio. Opinião*, 11/07/2015, Recife.
2. Regis Filho JM. Febre Amarela *Jornal do Comércio. Opinião*, 11/03/2017, Recife.
3. Casals J. Viruses: the versatile parasites; the arthropod-borne group of animal viruses. *Trans NY Acad Sci* 1957; 19(3): 219-35.
4. Tesh RB. A method for the isolation and identification of dengue viruses using mosquito cell cultures. *Am J Trop Med Hyg* 1979; 28: 1053-
5. Borborema CA et al. 1st occurrence outbreaks caused by oropouche virus in the state of Amazonas. *Inst Med Trop SãoPaulo* 1982; 24(3): 132-9.
6. Figueiredo LT. The Brazilian Flaviviruses. *Microbes Infect* 2000; 2(13): 1643-9.
7. Straatmann A et al. Sorological evidence of the circulation of the Rocio arbovirus (Flaviviridae in Bahia). *Soc Bras Med Trop* 1997; 30(6): 511-5.
8. Pfeffer M et al. Specific detection of chikungunya virus using a RT – PCR/nested PCR combination. *J Vet Med B Infect Dis Vet Public Health* 2002; 49(1): 49-54.
9. Hoch AL et al. An outbreak of Mayaro virus disease in Belterra, Brazil. III. Entomological and ecological studies. *Am Trop Med Hyg* 1981; 30(3): 689-98.
10. Ansari MZ, Shope RE. Epidemiology of arboviral infections. *Public Health* 1994; 22(1-2): 1-2
11. Tarasov W. Mosquitoes arbovirus vectors. *Med Parasitol* 1995; 2: 40-6.
12. Mellor PS et alii. Culicoides biting midges: their role as arbovirus vectors *Annu Rev Entom* 2000; 45: 307-40..
13. Kuno G. Transmission of arboviruses without involvement of arthropod vectors. *Acta Vir* 2001; 45(3): 139-50.

14. Dobler G. Arboviruses causing neurological disorders in the central nervous system. *ArchVirolol Suppl* 1996; 11:33-40. 1
15. Masuda G. Viral hemorrhagic fever. *Rinsho Byori* 1997; 45(8): 751-6.
16. Denbel Vet alii. Arboviruses and epizootic viruses. Discussion 879-83. *C R Biol* 2002;325(8):855-61.
17. Weaver SC et alii. Transmission cycles, host range, evolution and emergence of arboviral disease. *Nat Rev Microbiol* 2004; 2(10): 789-801.
18. Silva MMO, et alii. Concomitant Transmission of Dengue, Chikungunya and Zika Viruses in Brazil: Surveillance for Acute Febrile Illness. *Clin Infect Disease* 2019 Sep27; 69(8):1353-59.
19. Rosa APAT et al. Arbovirus research in the Brazilian Amazon. In: Uren MF, Blok J, Manderson CH (eds.). *Proceedings Fifth Symposium on Arbovirus Research in Australia* 1989. p. 4-8.20.22222
20. Pinheiro FP et al. Arbovirus antibodies in children of rural Guanabara, Brazil. *Intervirol* 1975; 5: 93-6.
21. Márcia Regina Terra, et alii. *Aedes aegypti* e as arboviroses emergentes no Brasil. *Revista Uningá Review* 30(3), 2017.
22. Aylon T, et alii. Dispersion and oviposition of *Aedes albopictus* in a Brazilian slum: Initial evidence of Asian tiger mosquito domiciliation in urban environments. *PLoS* 2018, 13 (3).
23. Ferreira ABH. *Novo Dicionário da Língua Portuguesa*. Segunda edição. Rio de Janeiro: Nova Fronteira, 1986, p. 1314.
24. Santa Catarina. Secretaria de Saúde/Diretoria de Vigilância Epidemiológica. *Manual de Vigilância e Controle do Aedes aegypti*, 90 p, 18-20.
25. Dietz VJ et al. Epidemic dengue 1 in Brazil, 1986: evaluation of a clinically based dengue surveillance system. *Am J Epidemiol* 1990; 131(4): 693-701.
26. Nogueira RM et alii. Dengue hemorrhagic fever/ dengue shock syndrome (DHF/DSS) caused by serotype 2 in Brazil. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 1991; 86(2): 269.SM,
27. Tao Hu, et alii. Zika Virus: Transmission and evolution in Asia and the Americas. *Virol Sin* 2019 Feb; 34 (1): 1-8.
28. Brasil. Ministério da Saúde/Secretaria de Vigilância em Saúde. *Manual sobre Medidas de Proteção à Saúde dos Agentes de Combate as Endemias*. Brasília, 2019.
29. Brasil. Ministério da Saúde/Secretaria de Atenção à Saúde. *Febre Amarela: Guia para Profissionais de Saúde/Manual de Vigilância Epidemiológica de Febre Amarela*. Brasília, 2018.
30. Anqband G et al. Brain involvement in dengue fever. *J Clin Neurosci* 2001; 8(1): 63-5.
31. Somekh E et alii. Multiple intracranial calcification after western equine encephalitis. *Pediatr Infect Dis J* 1991; 10(5): 408-9.
32. Rosemberg S. Neuropathology of S. Paulo south coast epidemic encephalitis (rocio flavivirus). *J Neurol Sci* 1980; 45(1): 1-12.
33. Yamada K et alii. Virus isolation as one of the diagnostic methods for dengue virus infection. *J Clin Virol* 2002; 24(3): 203-9.
34. Holmes DA et alii. Comparative analysis of immunoglobulin M (IgM) capture enzyme-linked immunosorbent assay using virus-like particles or virus-infected mouse brain antigens to detect IgM antibody in sera from patients with evident flavivirus infections. *J Clin Microb* 2005; 43(7): 3227-36.
35. Pelegrino JL et alii. Standardization of immunohistochemical techniques for detecting dengue virus antigens in paraffin embeded tissues. *Cubana Med Trop* 1997; 49(2): 100-7.
36. Hall WC et alii. Demonstration of yellow fever and dengue antigens in formalin fixed paraffina embeded human liver by immunohistochemical analysis. *Am J Trop Med Hyg* 1991; 45: 408-17.
37. Moreli ML et alii. Diagnosis of Oropouche virus infection by RT-nested-PCR. *J Med Virol* 2002; 66(1): 139-42.
38. Brasil. Ministério da Saúde/Secretaria de Vigilância em Saúde. *Dengue, Chikungunya e Zika, Guia de Vigilância em Saúde*. 4ª Edição. Capítulo 7. Brasília 2019.
39. Lima EJJ. *Rotinas em Imunizações*. Recife: Linceu; 2018. 104 pg.
40. Sociedade Brasileira de Pediatria. *Calendário de Vacinação de 2020*.
41. Brasil. Ministério da Saúde/ANVISA. Resolução nº 12, de 26 de janeiro de 2017.
42. Brasil. Ministério da Saúde/Secretaria de Vigilância em Saúde. *Levantamento Rápido de Índices para Aedes aegypti no Brasil*. Metodologia p/avaliação dos Índices de Bretau e Predial. 2013
43. Leal MMCS et alii. Resistance of *Aedes Aegypti* to temephós and adaptative disadvantages. *Rev Saúde Pública* 2014; 48(5): 775-72.
44. Lima JB et alii. Residual effect of two *Bacillus thuringiensis* var. israelensis product assayad

against *Aedes aegypti* (Diptera: Culicidae) in laboratory and outdoors at Rio de Janeiro, Brazil. *Rev Inst Med Trop São Paulo* 2005; 47(3): 125-30.

45. Rstouthamer JAJ et alii. *Wolbachia Pipientis: Microbial Manipulator of Arthropod Reproduction. Microbiology* Vol. 53:71-102-Out 1999.

46. Brasil. Ministério da Saúde/ ASCON/ ANVISA. Nota publicada em quatro de dezembro de 2015, modificada em 10 de maio de 2016.

47. Feuser ZP. Eficácia dos ativos, DEET, 3535 e Picaridin usados como repelentes de uso tópico contra *Aedes aegypti*. Dissertação de Mestrado em Saúde Coletiva da UNESC. S. Catarina 2018.

48. Gonçalves RP et alii. Contribuições recentes sobre conhecimentos, atitudes e práticas da população brasileira acerca da Dengue. *Scielo Public Health* 2015.

49. Sociedade Brasileira de Pediatria/Departamento Científico. Febre Amarela: Nota Informativa. Documento Científico. Número 4, maio de 2017.

50. Massad E et alii.. The risk of yellow fever in a dengue-infested area. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 2001; 95(4): 370-4.

51. Regis JMR. Chikungunya uma epidemia anunciada. *Jornal Diário de Pernambuco. Opinião*, 31 de dezembro de 2014.

52. Machado LS et alii. Genome Sequencing Reveals Coinfection by Multiple Chikungunya Virus Genotypes in a Recent Outbreak in Brazil. *PLoS Negl Trop Dis* 2019 May 16;13(5): e 0007332.

53. Wahid B. Global expansion of Chikungunya virus mapping the 64-year history. *Int J Infect Dis* 2017 May;58:69-76.

54. Nunes MRT. Emergence and Potential for spread of Chikungunya Virus in Brazil. *BNC Med* 2015 Apr 30; 13:102.

55. Brasil. Ministério da Saúde/Secretaria de Vigilância em Saúde. Monitoramento dos casos de Dengue, Chikungunya e pelo Vírus da Zika até a semana epidemiológica 49 de 2016. *BE* 38/2016.

56. Brasil. Ministério da Saúde/Secretaria de Vigilância em Saúde.....monitoramento de Dengue, Chikungunya e Zika até a semana 49 de 2019. *BE VOL 50 Nº 38 /2019*.

57. Gratz NG. Critical Review of the Vector Status of *Aedes albopictus*. *Med Vet Entomol.* 2004 Sep; 18(3):215-227.

58. Vairo F. Chikungunya: Epidemiology, Pathogenesis, Clinical Features, Management and Prevention. *Infect Dis Clin North Am.* 2019 Dec 33 (4): 1003-1025.

59. Lum FM. Chikungunya: Pathogenesis. *Antiviral Res* 2015 Aug; 120: 165-74.

60. Tanay A. Chikungunya virus and autoimmunity. *Curr Opin Rheumat* 2017 Jul;29(4): 389-93.

61. Cunha RUD et alii. Chikungunya virus: clinical aspects and treatment-A Review. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 2017 Aug; 112(8): 523-31.

62. Brasil. Ministério da Saúde/Secretaria de Vigilância à Saúde. Chikungunya: Manejo Clínico. *Espectro Clínico* p 13-18. Brasília 2017.

63. Metha R. The neurological complications of Chikungunya Virus: A systemic review. *Rev Med Virol* 2018 May;28(3):e 1978.

64. Alvarez MF et alii. Cardiovascular involvement and manifestations of systemic Chikungunya Virus infection; A systemic review. Version 2. *F 1000 Res.* 2017 March 29; 6: 390. Free PMC article.

65. Martinez- Pulgarin DF et alii. Ophthalmologic aspects of Chikungunya Infection. *Travel Med Infect Dis* 2016 Dec 15; 214(Suppl 5) : S 488-S 96.

66. Garg T et alii. Stevens-Johnson Syndrome and toxic epidermal necrolysis-like cutaneous presentation of Chikungunya fever.: A case series. *Pediatr Dermatol* 2018 May; 35 (3): 392-96.

67. Gupta D et alii. Acquired Neonatal Chikungunya Encephalopathy. *Indian J Pediatr* 2015 Nov;82 (11) : 1065-66.

68. Laoprasopwattana KL. Differential Diagnosis of Chikungunya, Dengue Viral Infection and Other Acute Febrile illnesses. *Ped Infect Dis J.* May;31(5): 459-63.

69. Azeredo EL et alii. Clinical and Laboratory Profile of Zika and Dengue Infect Patients: Lessons Learned From the Circulation of Dengue, Zika and Chikungunya in Brazil. *PLoS Curr.* 2018 Feb 15; 10: ecurrents outbreaks.

70. Dev N et alii. Chikungunya-induced inflammatory myositis: a case report in India.. *Trop Doct.* 2019 Jul; 49(3): 241-43.

71. Sales GMPG et alii. Treatment of Chikungunya chronic arthritis. A systematic review. *Rev Assoc Med Bras (1992)* 2018 Jan; 64 (1):63-70.

72. Gao S et alii. Recent Progress in Vaccine Development Against Chikungunya Virus. *Front Microbiol* 2019 Dec 19;10: 2881. Free PMC article.
73. Regis Filho JM. História da Infectologia Pediátrica em Pernambuco no seu Jubileu de Ouro e mais.....Recife EDUPE 2019. 54 p.
74. Musso D. Potential sexual transmission of Zika Vírus. *Emerg Infect Dis* 2015 Feb;21(2):359-61.
75. Magnus MM et alii. Risk of Zika Virus transmission by blood donations in Brazil. *Hematol Transfus Cell Ther* 2018 Jul; 40(3):250-54.
76. Ostrander B. Congenital and perinatal infections. *Hand Clin Neurol* 2019; 162: 133-53.
77. Rinkenberger Net alii. Comparative analysis of viral entry for Asian and African lineages of Zika Virus. *Virology* 2019 Jul; 533: 59-67.
78. Kasprzykowski JI. A Recursive Sul- Typing Screening Surveillance System Detects the Arising of the ZIKV African lineage in Brazil; Is There Risk of a New Epidemic? In *J Infections Dis*. 2020 Jun 1; 1201-9712(20) 30397-0.
79. Ghang Z. Crystal Structure of the Capside Protein from Zika Virus. *J Mol Biol* 2018 Mar 30; 430 (7): 948-62.
80. Hills SL. Epidemiology of Zika Virus Infection. *J Infect Dis* 2017 Dec 16; 216(Suppl-10: S 868- S 874).
81. Metsky HC. Zika Virus evolution and spread in the Americas. *Nature*. 2017 Jun 15;546(7658): 411-15.
82. Brasil. Ministério da Saúde/Secretaria de Vigilância em Saúde/2019. Número especial. Síndrome congênita associada à infecção pelo Zika. Situação epidemiológica, ações desenvolvidas e desafios de 2015/2019.
83. Cristian KM et alii. Pathophysiology and Mechanism of Zika Virus Infection in the Nervous System. *Annu Rev Neurosci* 2019 Jul 8; 42: 249-69.
84. Olgarnier D et alii. Mechanism of Zika Virus Infection and Neuropathogenesis. *DNA Cell Biol* 2016 Aug; 35(8): 367-72.
85. Counnot MJ et alii. Zika Virus infection as a cause of congenital brain abnormalities and Guillain-Barré Syndrome: a living systematic review. *F 1000*. 2019 Aug 14; 8: 1433.
86. Song BH. Zika Virus-History, Epidemiology, Transmission and Clinical Presentation. *J Neuroimmunol* 2017 Jul 15; 308:54-64.
87. Prata Barbosa ey alii. Effects of Zika Infection on Growth. PMID 30593788 DOI: 1016/j. j ped.2018. 10.016 Free article.
88. Grill MF. Infections Myelopathies. *Continuum( Minneap Minn)*. 2018 Apr; 24(2, Spinal Cord Disorders): 441-73.
89. Wijdicks EF et alii. Guillain-Barré Syndrome. *Mayo Clin Proc*. 2017 Mar; 92 (3): 467-79.
90. Somerville NJ et alii. Accuracy of Birth Certificate Head Circumference Measurements; Massachusetts, 2012-2013. *Birth Defects Res* 2018 Mar 15; 110(5):413-20.
91. Guache H et alii. Clinical Relevance of Zika Symptoms in the Context of a Zika, Dengue Epidemic. *J Infect Public Health* 2020 Feb; 13(2): 173-76.
92. Landry ML et alii. Laboratory Diagnosis of Zika Virus Infection. *Arch Pathol Lab Med*. 2017 Jan; 141(1): 60-7.
93. Coyne CB. Reigniting the TORCH. *Nat Rev Microbiol* 2016 Nov;14(11): 707-15.
94. Pereira Junior JP et alii. Association of Prenatal Ultrasonographic Findings with Adverse Neonatal Outcomes Among Pregnant Women With Zika Virus Infection in Brazil. *JAMA Netw Open* Dec 7; 1 (8):e 186529.
95. Petribu NCL et alii. Common findings on head computed tomography in neonates with confirmed congenital Zika syndrome. *Radiol Bras* 2018 Nov-Dec; 51 (6): 366-371.
96. Ximenes ASFC et alii. Neuroimaging Findings Using Transfontanellar Ultrasound in Newborns with Microcephaly: A Possible Association with Congenital Zika Virus Infection. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2019 Feb; 32(3):493-501.
97. Ventura CV, Ventura LO. Ophtalmologic Manifestations Associated with Zika Virus Infection. *Pediatrics* 2018 Feb; 141(Suppl 2): S 161-S 66.
98. Tripp RA et alii. Development of a Zika Vaccine. *Expert Rev Vaccines* 2016 Sep; 15 (9): 1083-5.