



UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA
INSTITUTO DE BIOLOGIA
CURSO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS

Microcefalia Associada à Infecção Materna Pelo Zika Vírus: Revisão da Literatura

CAMILA CAPINAM PEREIRA DE JESUS

Salvador, Bahia

2016



UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA
INSTITUTO DE BIOLOGIA
CURSO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS

Microcefalia Associada à Infecção Materna Pelo Zika Vírus: Revisão da Literatura

CAMILA CAPINAM PEREIRA DE JESUS

Trabalho de conclusão de curso apresentado ao Instituto de
Biologia da Universidade Federal da Bahia como exigência
para obtenção do grau de Bacharel em Ciências Biológicas.

Orientador(a): Profa. Dra. Acácia Fernandes Lacerda de Carvalho

Salvador, Bahia

2016

Data da defesa: 27 de Outubro de 2016

Banca Examinadora

Profa. Dra. Acácia Fernandes Lacerda de Carvalho
Instituto de Biologia - Universidade Federal da Bahia

Profa. Dra. Renata Lúcia Leite Ferreira de Lima
Instituto de Biologia – Universidade Federal da Bahia

Profa. Dra. Lília Maria de Azevedo Moreira
Instituto de Biologia - Universidade Federal da Bahia

RESUMO

O Zika vírus (ZIKV) tem sido responsável por um dos maiores surtos infecciosos causados por flavivírus enfrentados pelo Brasil e pela sua associação com microcefalia em recém-nascidos. O país tem convivido com muitos desafios na saúde pública nos últimos 02 anos em decorrência da infecção pelo ZIKV. Este vírus foi identificado em 1947 na Floresta de Zika em Uganda e desde então tem se espalhado através dos continentes causando surtos que atingem um número significativamente grande da população. No Brasil, o ZIKV é transmitido principalmente pelo mosquito *Aedes aegypti* e em algumas localidades pelo *Aedes albopictus*. Seu genoma consiste numa fita simples de RNA de cadeia positiva codificando 03 proteínas estruturais e 07 proteínas não estruturais. Seu forte neurotropismo exibido é reconhecido através da gama de complicações neurológicas associadas a esta infecção, tais como Síndrome de Guillain-Barré, microcefalia e outras manifestações neurológicas. Os altos índices de microcefalia no Brasil, após o surto repentino da infecção pelo ZIKV, têm chamado atenção da população e profissionais de saúde. O objetivo desse trabalho foi relatar a epidemia de ZIKV no Brasil abordando seus aspectos epidemiológicos e genéticos, bem como identificar as evidências entre a infecção materna pelo ZIKV e a alta incidência de microcefalia em recém-nascidos. Para isso foi realizado uma revisão da literatura em revistas indexadas utilizando os descritores: *zika virus*, *zika virus and microcephaly* e *zika virus and microcephaly brazil* no qual foram encontrados 1319 artigos publicados para o descritor *zika virus*, 397 artigos para o descritor *zika virus and microcephaly* e 179 artigos para o descritor *zika virus and microcephaly brazil*. As pesquisas demonstram que a linhagem responsável pela epidemia de Zika Vírus no Brasil é de origem Asiática se destacando da linhagem oriunda da África devido ao seu alto poder de propagação. A cepa que chegou ao Brasil através da Copa das Confederações em 2013 apresentou um forte neurotropismo interferindo no desenvolvimento fetal e fornecendo fortes evidências da associação entre a microcefalia e infecção pelo Zika Vírus, o que tem levado a definição da Síndrome Congênita do Zika vírus.

Palavras chave: Microcefalia, Zika Vírus, malformações congênitas, infecção materna

ABSTRACT

The Zika virus (ZIKV) has been responsible for one of the largest infectious outbreaks caused by flaviviruses faced by Brazil and its association with microcephaly in newborns. The country has been living with many public health challenges in the last 2 years due to the ZIKV infection. This virus was identified in 1947 in the Zika Forest in Uganda and has since spread across continents causing outbreaks reaching a significantly large population. In Brazil, the ZIKV is transmitted mainly by the mosquito *Aedes aegypti* and in some localities by the *Aedes albopictus*. Its genome consists of a single stranded positive strand RNA encoding 03 structural proteins and 07 non-structural proteins. Its strong neurotropism exhibited is recognized across the range of neurological complications associated with this infection, such as Guillain-Barré syndrome, microcephaly and other neurological manifestations. The high rates of microcephaly in Brazil, after the sudden outbreak of ZIKV infection, have drawn attention from the population and health professionals. The objective of this work was to report the ZIKV epidemic in Brazil, addressing its epidemiological and genetic aspects, as well as to identify the evidences between maternal infection by ZIKV and the high incidence of microcephaly in newborns. For this, a review of the literature in indexed journals using the descriptors: *zika virus*, *zika virus and microcephaly* and *zika virus and microcephaly brazil* were carried out in which 1319 articles were published for the descriptor *zika virus*, 397 articles for the descriptor *zika virus and microcephaly* and 179 articles for the descriptor *zika virus and microcephaly brazil*. The research shows that the strain responsible for the Zika virus epidemic in Brazil is of Asian origin, highlighting the strain from Africa due to its high propagation power. The strain that arrived in Brazil through the Confederations Cup in 2013 showed a strong neurotropism interfering in fetal development and providing strong evidence of the association between microcephaly and Zika virus infection, which has led to the definition of Congenital Zika virus Syndrome.

Key-words: Microcephaly, Zika virus, congenital malformations, maternal infection

AGRADECIMENTOS

À Deus pela força, iluminação e direção pra fazer este trabalho em tempo recorde.

À minha família pela paciência, suporte, incentivo e por acreditar em mim todos os dias.

Aos meus amigos por sempre me ajudarem nos momentos precisos.

À minha orientadora Profa. Acácia Carvalho por ter me acolhido em seu laboratório e ter me orientado e ensinado muito durante todo este processo.

Aos amigos do Laboratório LGHM por me receberem e por me proporcionarem experiências incríveis que me permitiram aprender a cada dia.

Gostaria de agradecer a todos que acreditam e torcem por mim!

ÍNDICE

RESUMO

ABSTRACT

AGRADECIMENTOS.....(i)

ÍNDICE (ii)

1. INTRODUÇÃO 1

2. OBJETIVOS 3

3. METODOLOGIA 4

4. REVISÃO DA LITERATURA

 4.1 HISTÓRIA E EPIDEMIOLOGIA DO ZIKA VÍRUS 7

 4.2 GENOMA DO ZIKA VÍRUS14

 4.3 SÍNDROME CONGÊNITA DO ZIKA VÍRUS18

5. CONCLUSÕES27

6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS29

1. INTRODUÇÃO

O Brasil tem enfrentado desde 2015 uma epidemia pelo Zika vírus (ZIKV) que tem assustado a população. Inicialmente, o que era somente mais uma arbovirose transmitida pelo mosquito *Aedes aegypti*, tomou proporções mundiais devido às várias complicações neurológicas fetais atribuídas a infecção materna pelo Zika vírus.

O ZIKV é um arbovírus proveniente do inglês ARthropod-Borne VIRUS, pertencente ao gênero *Flavivirus*, família Flaviviridae transmitido no Brasil principalmente pelo *Aedes aegypti* e em algumas localidades rurais pelo *Aedes albopictus*. O ZIKV foi identificado pela primeira vez no ano de 1947 em um grupo de macacos Rhesus que habitavam a floresta de Zika em Uganda, África. A sua primeira infecção humana relatada foi em 1954 na Nigéria e em 2007 um surto na Ilha de Yap, Micronésia, atingiu grande parte da população estimada em 6.892 habitantes, sendo que destes pouco mais de 5.000 habitantes apresentaram a doença. Entre 2013 e 2014 um novo surto na Polinésia Francesa teve também grandes proporções (FREITAS et al., 2016; PETERSEN et al., 2016). Até que no ano de 2015 esse surto chega ao Brasil causando infecção de grande parte da população, inicialmente na região Nordeste.

Em 22 de outubro de 2015, a Secretaria Estadual de Saúde de Pernambuco comunicou a Secretaria de Vigilância em Saúde a observação do aumento de cerca de 29 casos de microcefalia a partir de agosto de 2015 comparados há anos anteriores (BRASIL, 2015; FREITAS et al., 2016), levantando ao questionamento sobre a razão para o aumento tão significativo desta malformação congênita de caráter específico em mães que não possuem nenhuma característica genética e até o momento nenhuma característica ambiental favorável.

A Organização Pan-Americana de Saúde (1994, apud RODRIGUES et al., 2016), definiu “malformação congênita como toda anomalia funcional ou estrutural no desenvolvimento do feto, decorrente de fatores originados antes do nascimento, sejam esses genéticos, ambientais ou desconhecidos”. Dentre uma série de malformações congênitas está inclusa a microcefalia que consiste num defeito congênito determinado pelo tamanho da circunferência da cabeça ser menor que 32 centímetros em bebês da

mesma idade e sexo, sendo associada a um crescimento insuficiente do cérebro, que levará à problemas de desenvolvimento (OMS, 2016).

Realizando a sobreposição dos relatórios geográficos da incidência de microcefalia com relatórios de ZIKV, observou-se que a maioria das mães cujos filhos foram diagnosticados com microcefalia se queixaram que, no período da gravidez, apresentaram a sintomatologia equivalente para infecção pelo ZIKV ou por outras arboviroses predominantes na região (CALVET et al., 2016).

Esse trabalho tem como objetivo descrever os aspectos epidemiológicos, genéticos e de transmissão que envolve o ZIKV e sua associação com a microcefalia em recém-nascidos de mães que adquiriram a infecção durante a gestação. Para isso, foi realizada uma ampla revisão da literatura em revistas indexadas.

2. OBJETIVOS

O objetivo geral desse trabalho foi realizar uma revisão da literatura sobre a associação entre a infecção materna pelo Zika vírus e o nascimento de crianças com microcefalia no Brasil.

Objetivos específicos:

- Descrever os aspectos genéticos e epidemiológicos do ZIKV.
- Relatar a epidemia de Zika no Brasil.
- Identificar as evidências descritas entre a infecção materna pelo ZIKV e o nascimento de crianças com microcefalia.

3. METODOLOGIA

Entre os meses de Agosto/Outubro foram realizadas pesquisas no site de busca NCBI/PUBMED, utilizando os descritores: *zika virus*, *zika virus and microcephaly* e *zika virus and microcephaly brazil*. Os critérios utilizados para a escolha dos artigos foram artigos que apresentassem conteúdo que atendesse aos objetivos propostos neste trabalho. O segundo critério para seleção do referencial teórico foi à utilização de artigos publicados entre os anos de 2015 e 2016. Entretanto foram considerados artigos de anos anteriores para complementar a construção histórica da infecção pelo Zika vírus. O critério utilizado para exclusão foram artigos que não complementassem aos objetivos deste trabalho.

Durante o processo de leitura e fichamento dos artigos foram adicionadas outras publicações que foram citadas nas referências bibliográficas de alguns artigos lidos e que apresentaram características que os incluíssem nos critérios estabelecidos para seleção dos artigos, totalizando uma quantidade de 38 artigos selecionados para a realização da revisão da literatura. Além de publicações em revistas científicas, foram coletadas informações em sites especializados em saúde pública como a Organização Pan-Americana da Saúde (OPAS), Organização Mundial da Saúde (OMS) e Centers for Disease Control and Prevention (CDC).

O ZIKV e suas associações têm despertado um grande interesse e preocupação mundial. Isto pode ser percebido pelo aumento significativo da quantidade de artigos nos últimos 05 anos, conforme gráfico 1. Até o dia 05 de Outubro de 2016 haviam 1.319 artigos publicados sobre o ZIKV no site de busca acadêmica NCBI/PUBMED, sendo que destes 1.197 foram publicados em 2016, como pode ser visto no gráfico 2.

Utilizando o descritor *zika virus and microcephaly* foram observadas um total de 397 artigos publicados. Foi observado para busca através do descritor *zika virus and microcephaly brazil* o número de 179 artigos publicados. Para esses dois descritores, foi possível observar que a maioria das publicações foram correspondente ao ano de 2016, equivalente com o período de investigação e associação ao surto pela infecção do ZIKV, de acordo com o gráfico 3.

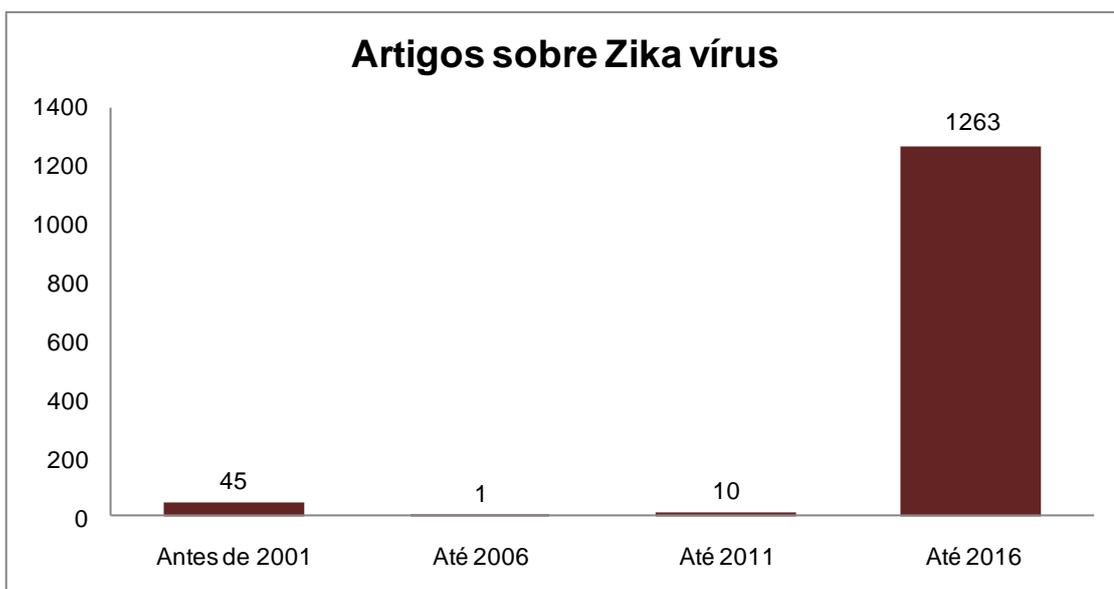


Gráfico 1: Quantidade de artigos sobre o ZIKV publicados ao longo dos anos.

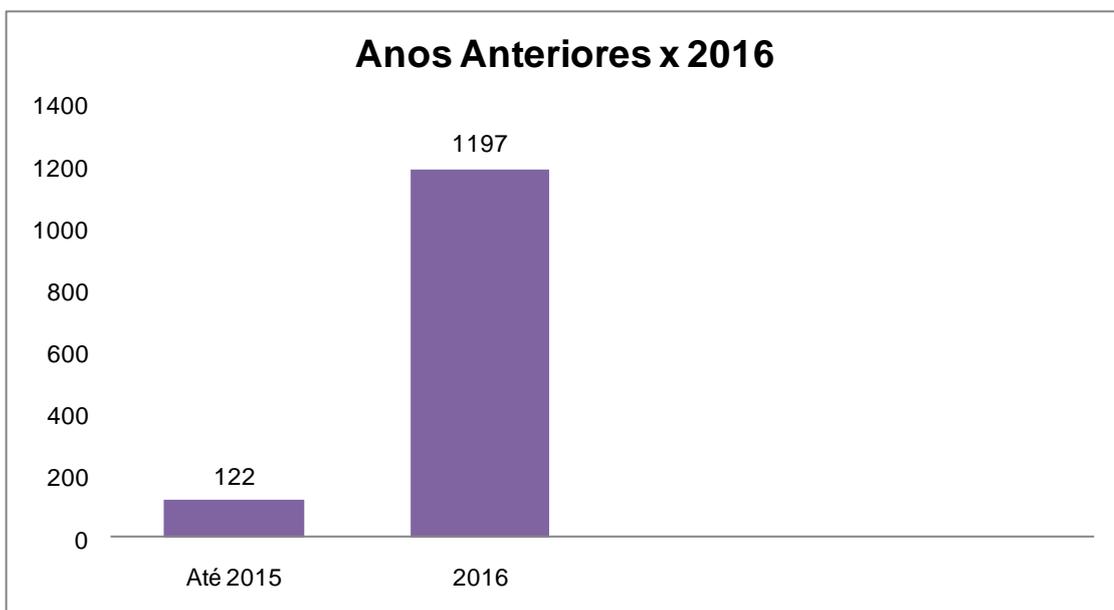


Gráfico 2: Comparativo entre publicações dos anos anteriores e o ano de 2016.

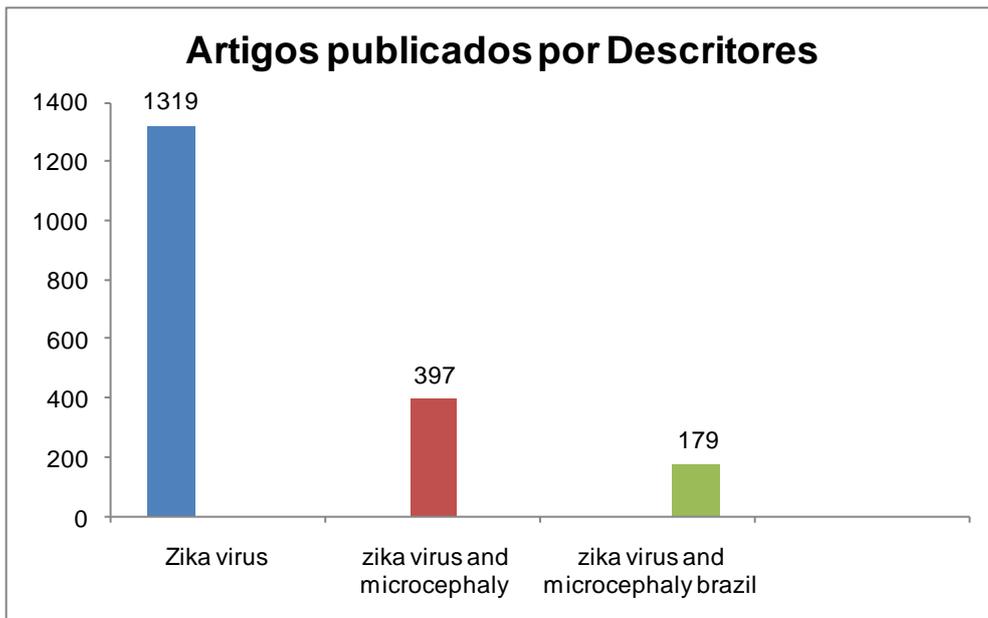


Gráfico 3: Quantidade de artigos publicados por descritores.

4. REVISÃO DA LITERATURA

4.1 História e Epidemiologia do Zika Vírus

O Zika Vírus (ZIKV) é um arbovírus proveniente do inglês ARthropod-Borne VIRUS, pertencente ao gênero *Flavivirus*, família Flaviviridae (FREITAS et al., 2016). Este vírus foi identificado pela primeira vez no ano de 1947 durante uma expedição à floresta de Zika em Uganda na África, que tinha como propósito isolar o vírus da febre amarela. Durante o procedimento foi observado que um dos macacos Rhesus utilizados como sentinela apresentou um leve aumento de temperatura. Retirado o sangue do macaco para análise, foi realizado o isolamento do vírus então denominado Zika Vírus devido ao seu local de identificação (DICK et al., 1952).

A sua primeira infecção em humanos foi relatada em 1954 na Nigéria, sendo citados nos anos seguintes em alguns países da África e Ásia, atingindo assim apenas 14 casos documentados na literatura médica (FREITAS et al., 2016). Em 2007, um surto na Ilha de Yap, Estados Federados da Micronésia, atingiu grande parte da população estimada (através de dados do censo 2000) em 6.892 habitantes, sendo que desta acredita-se que 5.005 habitantes possam ter sido infectados pelo ZIKV. Esses dados foram baseados em um levantamento dos relatórios médicos de casos suspeitos de Zika vírus, no período entre 01 de Abril e 31 de Julho de 2007, associados a pesquisas domiciliares entrevistando moradores quanto à manifestação de sintomas associados ao ZIKV, bem como a coleta de amostras sorológicas buscando definir assim a extensão do surto (DUFFY et al., 2009).

Um novo surto foi identificado na Polinésia Francesa entre os anos de 2013 e 2014, também de grandes proporções, deixando um número significativo de pessoas com suspeita de infecção pelo ZIKV não somente na Polinésia Francesa, mas também em outras ilhas do Pacífico, tais como a Ilha de Páscoa, Ilhas Cook e Nova Caledônia (KINDHAUSER et al., 2016).

No ano de 2015 esse surto chega ao Brasil causando infecção de grande parte da população, inicialmente na região Nordeste do país. A partir da revisão de dados epidemiológicos dos centros de saúde pública de emergência sugere-se que o início do surto pode ter ocorrido na cidade de Salvador/Bahia em Fevereiro de 2015, em consequência de queixas apresentadas aos serviços de saúde do estado de uma doença

que causava febre baixa, erupções cutâneas, conjuntivite e artralguas, conjunto de sintomas até então desconhecida para comunidade médica (CARDOSO et al., 2015).

Ao longo do tempo os Postos de Saúde de Salvador/Bahia apresentaram um aumento considerável da população apresentando este conjunto de sintomas levando a comunidade médica a se questionar qual seria o agente causador desta doença semelhante às arboviroses endêmicas na região como Dengue e Chikungunya, entretanto apresentando características peculiares que a distinguia das demais. A partir deste questionamento foram coletadas amostras de 24 pacientes do Hospital Santa Helena em Camaçari que apresentaram sintomas para ZIKV. Estas amostras foram processadas e analisadas no laboratório de Virologia da Universidade Federal da Bahia através da Transcriptase Reversa na Reação em Cadeia da Polimerase (RT-PCR) para Dengue vírus (DENV), Chikungunya vírus (CHIKV), Oeste do Nilo vírus (WNV), Mayaro vírus e Zika vírus (ZIKV), grupo de arboviroses que apresentam sintomas semelhantes aos exibidos pelos pacientes (CAMPOS et al., 2015).

Com o material analisado nestas amostras foi possível em 29/04/2015 pelos pesquisadores do estado da Bahia, Gúbio Soares Campos e colaboradores, a identificação do ZIKV como agente causador da doença febril até então desconhecida para a população brasileira (KINDHAUSER et al., 2016).

Durante o ano de 2016 até a segunda semana do mês de Setembro, já foram notificados 200.465 casos prováveis da infecção pelo ZIKV, destes 109.596 casos foram confirmados. A quantidade de notificações quando relacionada ao número de habitantes do país estabelece uma taxa de incidência de 98,1 casos/100 mil habitantes. Apesar do surto ter iniciado na região Nordeste do Brasil, a região Sudeste apresentou um maior número de notificações totalizando a quantidade de 83.151 casos, seguido do Nordeste que apresentou 74.190 casos notificados. A região Centro Oeste ficou em terceiro no número de notificações com 29.875 casos, seguido da região Norte com 11.928 casos notificados. A região Sul do Brasil foi a que apresentou o número menor de notificações atingindo 1.321 casos (BRASIL, 2016).

Apesar dos sintomas gerais relacionados a infecção pelo ZIKV, no ano de 2015 foram relatadas 03 mortes associadas ao ZIKV, nas localidades de Serrinha/Rio Grande do Norte, Benevides/Pará e São Luís/Maranhão. Durante o ano de 2016 foram

relacionadas 03 mortes ao ZIKV, duas no estado do Rio de Janeiro e uma no estado do Espírito Santo (BRASIL, 2016).

Considerando o ZIKV no mundo desde 2007 até Outubro de 2016 houve a confirmação de transmissão autóctone pelo ZIKV em cerca de 73 países e territórios. Estimativas da Organização Pan-Americana de Saúde sugere que o número de pessoas que possam ter sido exposta ao ZIKV no mundo é de 1.357.605.792 indivíduos, sendo que destes 15,3% são brasileiros (BRASIL, 2016).

Fazendo uma análise geral da propagação do ZIKV, Calvet et al. (2016) notaram a capacidade do vírus para se propagar de forma rápida pelos continentes causando surtos em grandes proporções. Este fato pode ser explicado pela sua forma de transmissão através de mosquitos. Muitos autores apontam um grande número de mosquitos de diversos gêneros, pelos quais o ZIKV pode ser propagado (WEAVER et al., 2016). O *Aedes spp.* é o gênero mais frequente justamente por ser o que obteve um maior sucesso evolutivo, sendo bem adaptado aos diversos ambientes. Outros gêneros identificados em menor frequência, como o *Anopheles coustani* e *Mansonia uniformis*, ao serem submetidos a estudos que avaliaram a capacidade destes como vetor, indicou um baixo potencial para transmissão do ZIKV (PETERSEN et al., 2016).

Este sucesso adaptativo exibido pelos mosquitos do gênero *Aedes spp.* pode ser um dos responsáveis pela difusão da infecção pelo ZIKV de forma tão rápida. Relatórios da Organização Mundial da Saúde (OMS) têm indicado, conforme a figura 1, que durante o ano de 2015 o ZIKV se propagou de tal forma que tem sido relatada infecções em muitos países da América Latina como Colômbia, Panamá, El Salvador, Guatemala, Paraguai, Venezuela e Honduras. Assim como tem se espalhado também para outros países como Suriname, Guiana Francesa, México e Porto Rico (KINDHAUSER et al., 2016).

O gênero *Aedes spp.* possui ampla distribuição geográfica e tem sido relacionado como vetor do ZIKV em muitas localidades. O *Aedes aegypti* e o *Aedes albopictus* se distribuem geograficamente e espacialmente nas áreas tropicais e subtropicais, respectivamente, sendo assim apontados como os principais vetores na América (PETERSEN et al., 2016).



Figura 1: Mapa da transmissão autóctone do ZIKV nas Américas (BRASIL, 2016)

No Brasil, o principal vetor do ZIKV, assim como da Dengue e Chikungunya, outras arboviroses já estabelecidas no país, é o mosquito *Aedes aegypti*. Esse mosquito é oriundo do Egito/África, pertencente à Classe Insecta, Ordem Diptera e Família Culicidae. A maior parte do ciclo reprodutivo deste mosquito se desenvolve dentro de água parada e limpa, Contudo, foi observado o desenvolvimento do mosquito em águas altamente poluídas, sendo em algumas ocasiões observado também a preferência das fêmeas do mosquito *Aedes aegypti* por águas sujas para a postura dos ovos. Acredita-se que essa preferência exibida pela fêmea do mosquito seja devido à quantidade de nutrientes presentes na água para que haja condições necessárias para o desenvolvimento das larvas (BESERRA et al., 2016).

Essa possibilidade de haver o desenvolvimento do mosquito tanto em água limpa quanto em água suja, evidencia a característica antropológica do *Aedes aegypti* de ser

bem adaptado às áreas urbanas e aos hábitos humanos, demonstrando a necessidade de um controle deste vetor de forma ampla e efetiva (IOC, [20--?]).

Outro mosquito que também vem sendo apontado como transmissor do ZIKV no Brasil é o *Aedes albopictus* que também é associado à transmissão da dengue. Todavia, possuem distribuição mais limitada, hábitos silvestres e tem preferências por ambientes com maior cobertura vegetal, sendo mais frequentemente encontrado nas áreas rurais (FONTOURA et al., 2008)

Estes dois vetores desempenham papel fundamental na transmissão e propagação do ZIKV, uma vez que o vírus apresenta dois tipos de ciclo de transmissão, conforme figura 2. O primeiro ciclo é denominado Ciclo Silvestre em que há circulação do vírus entre mosquitos *Aedes spp.* e alguns grupos de macacos. Este ciclo ocorreu antes da sua identificação e isolamento e é possível que ainda ocorra na população de macacos remanescente da floresta de Zika. O segundo ciclo é denominado Ciclo Humano em que há circulação do vírus entre mosquitos domésticos ou peridomésticos e humanos. (WEAVER et al., 2016).

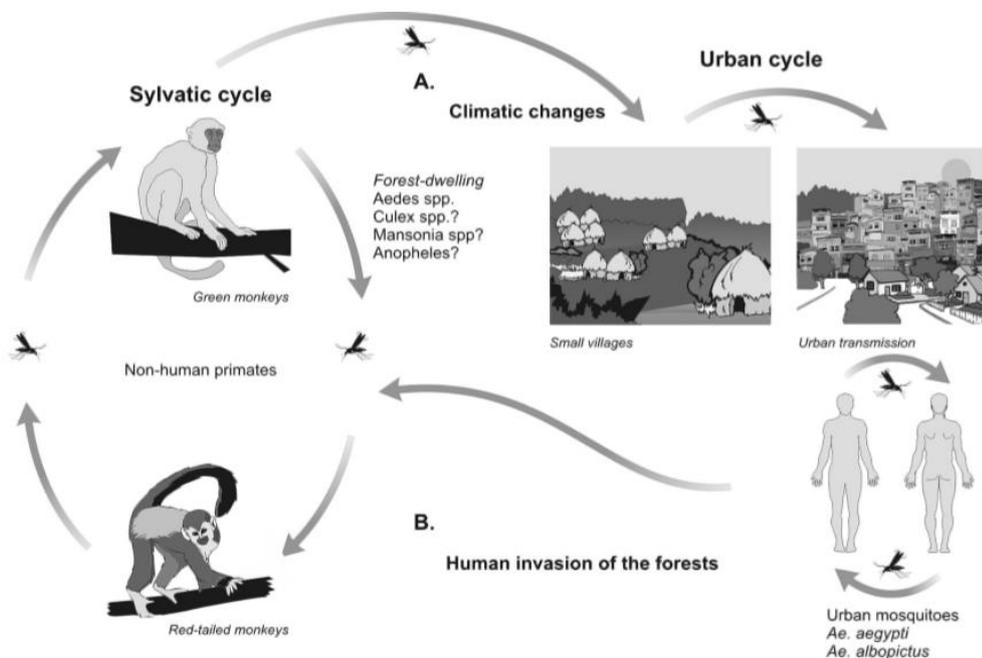


Figura 2: Ciclo de transmissão do Zika vírus. (SLAVOV,2016)

O mosquito se infecta pelo ZIKV quando a fêmea pica uma pessoa previamente infectada para se alimentar com sangue e realizar a oviposição. O sangue infectado permanece dentro do mosquito e quando digerido passa para a saliva do mesmo, tornando-o transmissor do vírus até o final do seu ciclo de vida (IOC, [20--?]).

Duffy et al. (2009) sugerem que o surto de ZIKV que ocorreu na Ilha de Yap (Micronésia) em 2007 possa ter ocorrido através da introdução de um mosquito infectado ou através de uma pessoa infectada. Ambas as hipóteses são possíveis de acontecer, uma vez que a globalização e facilidades para viajar através dos principais meios de transporte, além do grande incentivo ao turismo, têm permitido um grande fluxo de pessoas e até mesmo de mosquitos entre os continentes.

Musso (2015) propôs uma hipótese semelhante para a introdução do ZIKV no Brasil. Acredita-se que o Campeonato de corrida de canoas Va'a World Sprint, realizado no Rio de Janeiro em agosto de 2014, trouxe para o país uma grande quantidade de competidores, dentre eles representantes da Polinésia Francesa, Nova Caledônia, Ilhas Cook e Ilha de Páscoa. Países que durante o período da competição enfrentavam um grande surto de ZIKV.

Outra hipótese plausível para a introdução do ZIKV é proposta por Faria et al. (2016), na qual pode ter ocorrido a introdução do vírus durante a Copa das Confederações em 2013, que recebeu o Taiti, país localizado no conjunto de arquipélagos da Polinésia Francesa, havendo tempo suficiente para a adaptação e propagação do vírus no país até o surgimento dos primeiros casos. Análises realizadas utilizando dados de vôos entre os anos de 2012 e 2014 revelaram que houve um aumento significativo de viajantes provenientes dos países que apresentaram surtos da infecção pelo ZIKV, principalmente da Polinésia Francesa, dentro deste intervalo de tempo, apresentando evidências que confirmam a hipótese para introdução do vírus através da Copa das Confederações.

A infecção pelo ZIKV é caracterizada basicamente por febre baixa, erupções cutâneas maculopapular, mialgias/artralgias e conjuntivite (CAMPOS et al., 2015) podendo apresentar variações sendo acompanhada de cefaléia, mal estar e edema (VASCONCELOS, 2015). Entretanto outras complicações de ordem neurológica têm sido apontadas e relacionadas à infecção pelo ZIKV (COSTA et al., 2016).

Até o ano de 2007, os poucos casos de infecção do ZIKV não apontaram nenhuma complicação relacionada ao vírus. Este padrão continuou durante o surto ocorrido na Ilha de Yap no qual não foram relatados casos de mortes, hospitalizações ou complicações hemorrágicas associadas ao ZIKV (DUFFY et al., 2009).

A primeira associação de uma complicação neurológica associada ao ZIKV ocorreu na Polinésia Francesa durante o surto em que houve um aumento considerável no número de casos da Síndrome Guillain-Barré (WEAVER et al., 2016), doença autoimune desencadeada por processos infecciosos caracterizada por fraqueza muscular e paralisia progressiva dos membros (CDC, 2016). Outros países da América Latina, que apresentaram surto do ZIKV também enfrentaram aumento no número de casos de Guillain-Barré. Foram também observados os primeiros indícios do risco de transmissão através de doação de sangue, como também a detecção do vírus da Zika em sêmem, saliva e urina (WEAVER et al., 2016; PETERSEN et al., 2016).

Além da Síndrome Guillain-Barré, outra complicação que tem sido muito frequente e causado muita preocupação para a população é o aumento expressivo dos casos de microcefalia em recém-nascidos (ARAÚJO et al., 2016). O número de casos cresceu tanto que tem chamado a atenção das autoridades mundiais de saúde para buscar o controle desta complicação que abrange não só os aspectos fisiológicos dos recém nascidos, mas também aspectos sociais que vão interferir em toda estrutura da familiar da criança acometida (WEAVER et al., 2016).

O Ministério da Saúde do Brasil através do Centro de Operações de Emergência em Saúde Pública sobre Microcefalias (COES - Microcefalias) tem realizado uma quantificação e acompanhamento dos casos notificados de microcefalia. A partir dos informes epidemiológicos foi observado que até o Novembro de 2015 foram notificados 739 casos suspeitos de microcefalia, sendo que o número médio anual de recém nascidos acometidos por microcefalia até o ano de 2014 era abaixo de 200 (BRASIL, 2015; VICTORA et al., 2016).

A observação inicial do aumento do número de casos de microcefalia ocorreu no estado de Pernambuco na região Nordeste sendo confirmada pelo número expressivo de notificações realizadas até Novembro de 2015. Até este período nove estado brasileiros relataram casos de microcefalia: Pernambuco – 487 casos, Paraíba – 96 casos, Sergipe –

54 casos, Rio Grande do Norte – 47 casos, Piauí – 27 casos, Alagoas – 10 casos, Ceará – 9 casos, Bahia – 8 casos e Goiás – 1 caso (BRASIL, 2015).

Até Outubro de 2016 o COES – Microcefalias registrou um número de 9.862 casos notificados, sendo 2.063 casos confirmados de microcefalia e/ou alteração do SNC sugestivos de infecção congênita por ZIKV, 3.035 casos permanecem em investigação e 4.764 foram descartados. Entre os casos confirmados o estado de Pernambuco permaneceu como o estado que mais apresentou casos (390 casos), sendo seguido do estado da Bahia com 323 casos (BRASIL, 2016).

Ainda neste período, dos 9.862 casos, foram notificados 490 óbitos fetais sendo que 222 permanecem em investigação, 171 foram confirmados e 97 foram descartados, no qual 17 destes óbitos foram relatados no estado da Bahia (BRASIL, 2016).

O número expressivo de casos de microcefalia no país tem levado a realização de muitos estudos que possam confirmar a relação entre esta característica e a infecção pelo ZIKV.

4.2 Genoma do Zika vírus

O ZIKV é um vírus de RNA (Ácido Ribonucléico), uma fita simples de cadeia positiva, cujo tamanho é equivalente á 10.794-nt (CAMPOS et al., 2015). Este vírus codifica uma poliproteína que se cliva em 03 proteínas estruturais (C, prM/M, E) e 07 proteínas não estruturais (NS1, NS2A, NS2B, NS3, NS4A, NS4B e NS5) (LINDENBACH, 2003 apud FARIA et al., 2016). Estas proteínas vão atuar diretamente na expressão do vírus. As proteínas estruturais atuam na formação da estrutura básica do vírus, constituindo o capsídeo, proteína da membrana e o envelope. Já as proteínas não estruturais atuam nas atividades reguladoras e da expressão dos vírus, conforme Figura 3 (FREIRE, 2014).

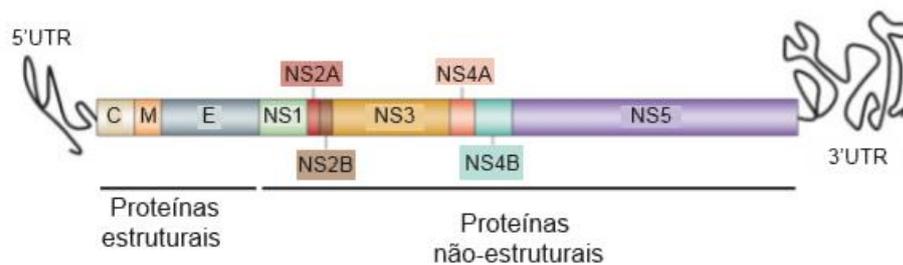


Figura 3: Genoma do Zika Vírus (FREIRE, 2014).

Estudos apontam que o ZIKV é capaz de infectar muitos tipos celulares, assim como outras flaviviruses, isto porque ele emprega uma grande quantidade e variedade de receptores para entrar na célula (HAMEL et al., 2015 apud WEAVER et al., 2016). Estas proteínas de reconhecimento que ficam no envelope do vírus apresentarão muitos receptores em comum entre organismos mais proximamente relacionados. Outro ponto que é fundamental no sucesso do estabelecimento do ZIKV, atualmente, é o fato de seu genoma ser um RNA de fita simples positiva. Esta característica o classifica como vírus de classe IV, cujo genoma possui a mesma orientação da célula hospedeira sendo facilmente confundido e sintetizado junto com o mRNA (MOLINARO et al., 2009).

Muitos estudos têm sido realizados com o intuito de conhecer a abordagem do vírus e suas complicações. Atualmente, sabe-se que existem duas linhagens principais do ZIKV: a linhagem africana identificada pelo pesquisador Dick et al. em 1947, responsável pelos poucos casos apresentados na África e a linhagem asiática que é derivada da linhagem africana. Calvet et al. (2016) propõem em seu trabalho, que possa ter existido uma separação temporal de cerca de 50 anos entre as duas linhagens, o que poderia explicar as diferenças significativas nas complicações exibidas pelo ZIKV nas Américas. A sequência coletada na Malásia em 1966 é considerada grupo irmão da cepa do Pacífico e das Américas, indicando que o vírus que tem circulado atualmente no Brasil e que tem causado estes surtos atuais ao redor do mundo é proveniente da linhagem asiática (Figura 4).

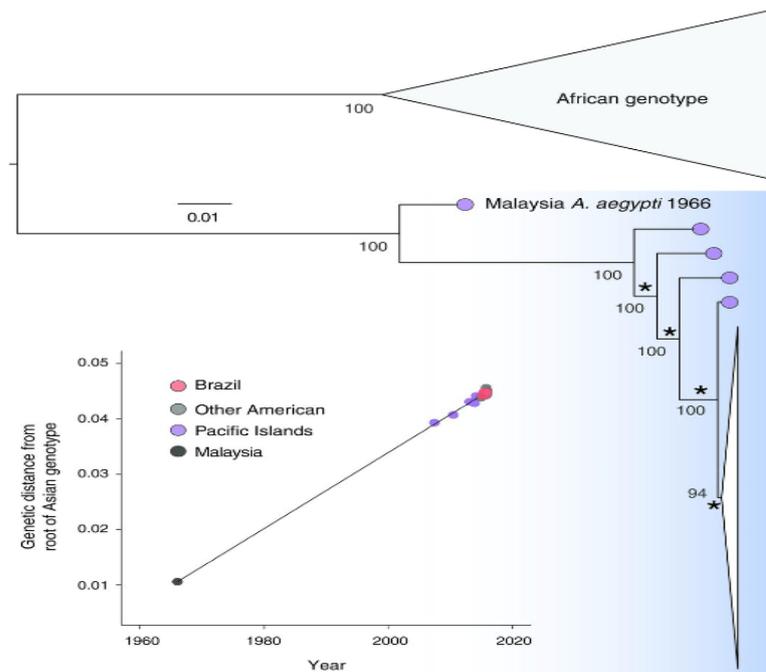


Figura 4: Análise filogenética das cepas do ZIKV (FARIA et al., 2016).

Com o desenvolvimento de novas tecnologias para o sequenciamento genômico dos organismos e o fácil acesso aos dados científicos produzidos e armazenados em bancos de dados, é possível fazer estudos comparativos com os dados encontrados proveniente de diversas cepas do ZIKV. Calvet et al. (2016) extraíram o genoma do ZIKV do líquido amniótico de duas pacientes residentes no estado da Paraíba, pertencente à região nordeste do Brasil. Após análises comparativas foi possível evidenciar que o vírus brasileiro apresenta um alto grau de similaridade com o vírus circulante na Polinésia Francesa, compartilhando cerca de 97 a 100% de similaridade e desta forma menos relacionado com a cepa africana.

Esta proximidade pode ser percebida pela diferença de complicações exibidas pelas cepas ao longo dos surtos. A cepa responsável pelas poucas infecções na África não demonstraram relatos de complicações de ordem neurológica, diferente das cepas do Pacífico e Américas que apresentaram aumento no número de casos de Guillain-Barré. Entretanto, mesmo havendo esta diferença nas complicações neurológicas não devemos aceitar totalmente a ausência de manifestações neurológicas associadas ao ZIKV na África, uma vez que pode não ter havido registros ou em decorrência dos poucos casos não ter sido notada esta associação.

Freire et al. (2015), para melhor compreensão da expansão urbana do ZIKV, estudaram as diferenças genéticas entre as linhagens Africanas e Asiáticas. Eles encontraram preferências na utilização de códons dos genes NS1 do ZIKV entre as duas linhagens. Tendo sido observado que, a linhagem asiática da epidemia recente, demonstrou ser altamente adaptada aos humanos, uma vez que apresenta preferências para utilização de códons de adaptação para humanos presente na região codificante do gene NS1. Esta linhagem também apresentou um valor relativamente alto para o CAI (Índice de Adaptação de Códon), considerado uma forte indicação de mudança adaptativa. Outra forte evidência indicada por Mlakar et al. (2016) foi a presença de duas substituições de aminoácidos importantes posicionado nas proteínas não estruturais NS1 e NS4B e que provavelmente representa um acontecimento acidental ou indica um processo de uma eventual adaptação do vírus a um ambiente novo, corroborando a hipótese de que as linhagens africana e asiática apresentam características que as diferem, bem como reitera a especialidade para propagação rápida exibida pela linhagem Asiática.

Giovanetti et al. (2016) sequenciaram o genoma total do ZIKV obtido da amostra de uma paciente de Salvador/Bahia, cuja análise filogenética indicou que a cepa isolada era pertencente à linhagem asiática, formando um grupo monofilético com as cepas das Américas e Polinésia Francesa, corroborando com o trabalho de Faria et al. (2016).

Faria et al. (2016) realizaram um estudo comparativo entre os genomas, utilizando amostras de um recém-nascido com microcefalia do Ceará e um adulto do Maranhão. Estes genomas foram comparados às outras cepas brasileiras já identificadas, tendo sido observado que as cepas do ZIKV brasileiro isolados diferem em vários nucleotídeos ao longo da região codificadora equivalente a 10,3 kb. O genoma extraído do recém-nascido com microcefalia no Ceará/Brasil apresentou 08 aminoácidos alterados que não foram observados em outros genomas analisados nesta comparação. Podendo estar neste conjunto de aminoácidos alterados, a chave para entender quais fatores que levam ao desenvolvimento da microcefalia em fetos de mulheres grávidas acometidas com a infecção pelo ZIKV.

Outra abordagem utilizada por Faria et al. (2016) foi o aproveitamento de dados filogenéticos do relógio molecular, indicado para analisar as mutações acumuladas ao longo do tempo, demonstrando como duas espécies passam a divergir do seu ancestral

comum. Desta forma, foi sugerido que o ZIKV pode realmente ter chegado ao Brasil durante a Copa das Confederações realizada em 2013, tendo sido o Brasil o ponto de entrada para o ZIKV nas Américas, de onde o vírus se espalhou para outros países da América.

Ainda na busca por evidências que estabeleçam a ligação entre o ZIKV e os casos de microcefalia, Calvet et al. (2016) analisaram a possibilidade da cepa do ZIKV brasileiro ter sofrido recombinações com outras flaviviruses como a Dengue, Chikungunya e Febre Amarela, que além de compartilharem o mesmo vetor, são endêmicas em algumas regiões onde houveram um grande número de casos notificados. Entretanto, esta hipótese foi descartada em virtude de todas as regiões do genoma apresentarem *Best hits* e valores de *e* significativos como relatado em outras sequências do ZIKV.

Weaver et al. (2016) expõem a necessidade de estudos mais detalhados para entender mais especificamente o desenvolvimento da doença, pois a partir do conhecimento de onde o vírus se replica é possível determinar os inibidores que devem atuar na resposta à infecção. Sabendo sobre estes aspectos o desenvolvimento de tratamentos eficientes e vacinas para imunização da população poderiam apresentar uma ação protetora contra as demais cepas do ZIKV em virtude dos seus dados de similaridade (PETERSEN et al., 2016).

4.3 Síndrome Congênita do Zika vírus

A microcefalia é uma malformação congênita que apresenta como característica o tamanho da cabeça e conseqüentemente do cérebro bem menor do que o esperado, de acordo com o sexo e idade do recém-nascido ou criança. Segundo a definição da OMS um recém-nascido é considerado portador da microcefalia se este apresentar a circunferência occipito-frontal da cabeça menor que 02 desvios padrão, conforme o tamanho considerado normal para o período equivalente do bebê (Figura 5).

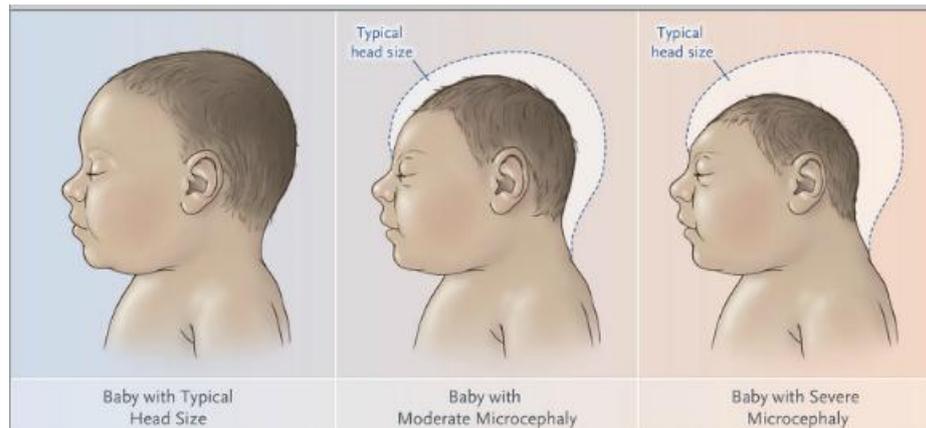


Figura 5: Representação de recém-nascidos com microcefalia.
(PETERSEN et al., 2016)

Nunes et al. (2016) propõem em seu trabalho com base em outras referências, a classificação da microcefalia de acordo com o período de diagnóstico, sendo esta congênita e pós-natal. A microcefalia congênita adquirida implica fatores externos que possam interferir no desenvolvimento do cérebro, que vão desde exposição a teratógenos e agentes mutagênicos, infecções maternas e traumas físicos. A microcefalia congênita genética implica na ação de determinadas cromossomopatias ou genes específicos que vão definir o fenótipo para esta malformação. Como por exemplo, a Microcefalia Primária Autossômica Recessiva que tem o tamanho do cérebro reduzido no momento da neurogênese e não apresenta outras malformações, entretanto há associação com retardo mental. A microcefalia pós-natal implica no tamanho da cabeça normal no nascimento, todavia há uma desaceleração do desenvolvimento do cérebro ao longo do tempo. Esta pode ser pós-natal adquirida, na qual condições ambientais vão interferir na continuação do desenvolvimento cerebral ou pós-natal genética associadas a todos os tipos de mutação e geralmente associada a algumas síndromes.

Esta simples classificação permite um olhar panorâmico para um problema como a microcefalia de ordem genética que é considerado de rara ocorrência, sobretudo diante do aumento de 29 casos de microcefalia a partir do mês de Agosto de 2015 no estado de Pernambuco, uma vez que no ano de 2014 foram registrados somente 12 casos de microcefalia durante o ano. Isso chamou a atenção da Secretaria Estadual de Saúde do estado que resolve em 22 de outubro de 2015 comunicar à Secretaria de Vigilância em Saúde estas alterações (BRASIL, 2015; FREITAS et al., 2016).

Baseado em relatórios do Ministério da Saúde, Victora et al. (2016) afirmam que antes de 2015 o número anual de casos de microcefalia era abaixo de 200 afetados. Enquanto que, entre meados de 2015 até janeiro de 2016 foram relatados 4.783 casos suspeitos, sendo um resultado atípico (figura 6). Com este aumento tão exorbitante e de forma repentina muito se questionou sobre a causa deste surto de microcefalia no país. Somente durante os dez primeiros meses do ano de 2016 a região Nordeste registrou 1.650 casos confirmados, seguido das regiões Sudeste, Centro Oeste, Norte e Sul apresentando 219, 107, 68 e 19 casos confirmados, respectivamente (BRASIL, 2016).

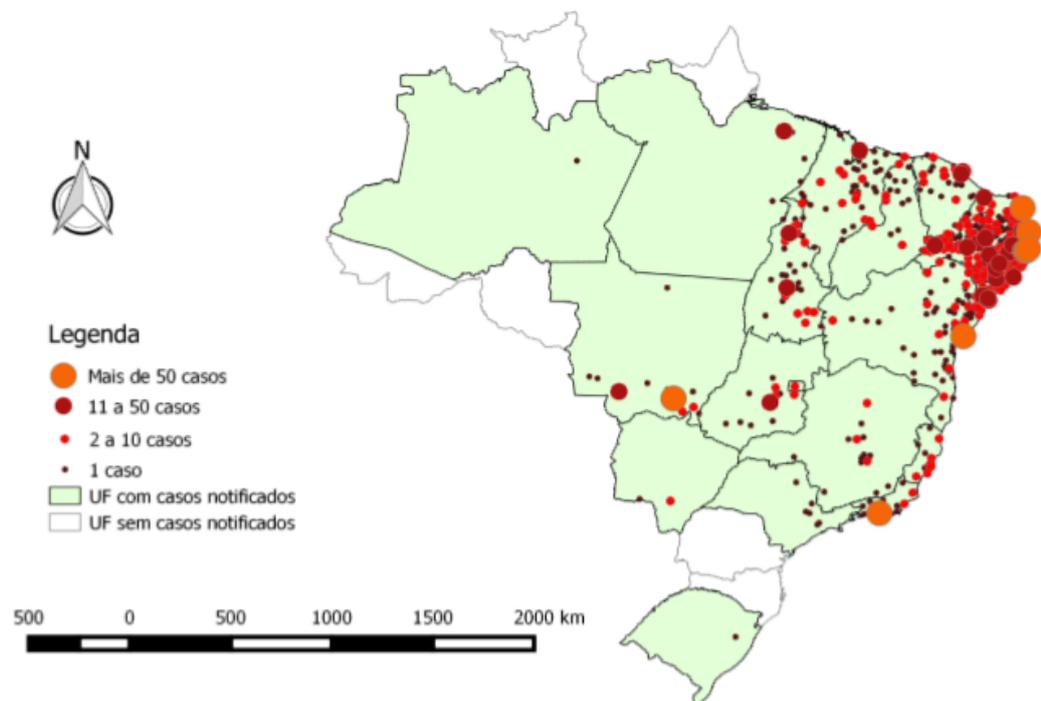


Figura 6: Casos notificados de microcefalia no Brasil. (BRASIL, 2016)

Foi então que, através de análises criteriosas nos relatórios médicos, foi possível estabelecer uma ligação entre os padrões espacial e temporal relacionadas ao ZIKV e o aparecimento de casos de microcefalia (COSTA et al., 2016). No dia 01 de Fevereiro de 2016 a Organização Mundial da Saúde declarou a associação da infecção pelo ZIKV aos casos de microcefalia e alterações neurológicas como uma Emergência de Saúde Pública de Importância Internacional (KINDHAUSER et al., 2016). Este aumento no número de casos de microcefalia também foi observado na Polinésia Francesa através de um

recente estudo retrospectivo no qual foram analisados os casos apresentados no país no período equivalente ao surto (CAUCHEMEZ et al., 2016).

Petersen et al. (2016) avaliando os casos iniciais de microcefalia que foram relacionados à infecção pelo ZIKV sugeriram que esta manifestação clínica é equivalente com um processo de disrupção fetal cerebral. A disrupção é um processo pelo qual o tecido em desenvolvimento normal é destruído. Este padrão é equivalente com ação teratogênica durante a gravidez. Um agente teratogênico atua diretamente no tecido embrionário em desenvolvimento. Quando existe uma exposição a um teratógeno, há um aumento no risco de defeitos congênitos para a gestação em ocorrência. Diferente de um agente mutagênico que provoca alterações herdáveis no material genético influenciando no risco de defeitos congênitos ao longo da vida deste indivíduo (NUSSBAUM et al., 2002).

Rasmussen et al. (2016) citaram que em outros momentos algumas patologias infecciosas, como por exemplo a rubéola, causaram epidemias de defeitos congênitos. Entretanto, até o momento nenhum flavivírus havia mostrado ser causador de defeitos congênitos em humanos.

Diante desta grande suspeita e a exigência da população por respostas, sucessivos estudos foram realizados para tentar identificar a causa deste aumento significativo de casos de microcefalia, com o objetivo de esclarecer a situação emergencial do Brasil e do mundo, bem como adotar medidas para o devido controle desta condição.

Calvet et al. (2016), através de análise do líquido amniótico de 02 grávidas no estado da Paraíba, detectaram a presença do ZIKV nas amostras, sugerindo que este tem a capacidade de atravessar a barreira placentária e infectar os fetos em desenvolvimento.

Muitos estudos realizados têm indicado que após atravessar a barreira placentária o ZIKV apresenta uma forte atração por células neurais. Foi identificado o RNA e antígeno do vírus no tecido cerebral de fetos com microcefalia que morreram logo após o nascimento e também no tecido de abortos (PETERSEN et al., 2016). Mlakar et al. (2016) propõem através de análises dos órgãos de um bebê abortado na Eslovênia, que o ZIKV não foi encontrado em outros órgãos indicando este forte neurotropismo do vírus.

Li et al. (2016) apontaram que o ZIKV infectam diretamente as linhagens de células progenitoras neurais e neurônios imaturos. A utilização de marcadores celulares para os genes *SOX2*, *PAX6* e *TBR2* sugerem que estas células neurais progenitoras são alvos diretos do ZIKV no cérebro em desenvolvimento. Cugola et al. (2016) indicam que o ZIKV também infecta células em diferentes estágios de maturação do cérebro, o que vai permitir alterações na organização da camada cortical. A expansão atenuada das células neurais progenitoras é causada pela desregulação do ciclo celular e por apoptose nos neurônios imaturos e maduros induzida pelo vírus (LI et al., 2016).

Ainda no estudo realizado por Li et al. (2016) ficou evidenciado que a maioria das células cerebrais apresentavam o ZIKV após 5 dias da infecção, indicando que os neurônios pós-mitóticos também podem ser infectados assim como a placa cortical.

Um marcador de células na fase M (Mitose) permitiu a identificação de um número bem pequeno de células neurais progenitoras durante a mitose em cérebros infectados pelo ZIKV. Outros marcadores também foram utilizados para confirmar que de fato o ZIKV interfere no ciclo celular e diferenciação das células progenitoras neurais.

Cugola et al. (2016) utilizaram uma técnica de imunocoloração em células neurais progenitoras e em neurônios, na qual foi identificado a produção de proteína viral, além do aumento ao longo do tempo da quantidade de partículas do ZIKV sobrenadantes na cultura destas células, sugerindo uma produção eficiente de partículas virais infecciosas. Ainda na cultura de células neurais progenitoras, foram observadas um número expressivo de células mortas que após a quantificação ao longo do tempo foi observado um aumento considerável no número de células apoptóticas.

Em nível molecular foram feitas análises da sequência de RNA e de todo o genoma do organismo modelo após 03 dias da infecção. Nesta análise foi observado um aumento na expressão dos genes que regulam as vias de resposta imune bem como dos genes que regulam a apoptose. Foi notado também um grande número de genes que regulam a produção de citocinas e resposta as citocinas sugerindo que as citocinas podem ter um papel fundamental na patogênese da infecção pelo ZIKV. Outra evidência encontrada neste trabalho foi a regulação negativa de genes associados à microcefalia como os *ASPM*, *CASC5*, *CENPF*, *MCPH1*, *RBBP8*, *Stil*, e *TBR2* (LI et al., 2016).

Cugola et al. (2016), com base em experimentos realizados nos modelos experimentais em ratos, indicaram que a cepa brasileira do ZIKV influencia na regulação de genes intimamente ligados a autofagia e apoptose como *Bmf*, *Irgm1*, *Bcl2*, *Htt*, *Casp6* e *Abi1*. Enquanto que, outro grupo de genes foi altamente suprimido como *Gadd45a*, *Tnfrsf11b*, *Fasl*, *Atg12*, *Bcl2l11* e *Dffa*.

Além da microcefalia existem outras complicações neurológicas que têm sido identificadas, como a Síndrome de Guillain-Barré (SGB), demonstrando a habilidade e a capacidade do vírus em infectar células neurais afetando o sistema nervoso central (CALVET et al., 2016).

França et al. (2016) utilizaram a definição proposta pelo Ministério da Saúde do Brasil para a criação de um sistema para notificações de microcefalia e malformações do sistema nervoso central, no qual foi estabelecido como parâmetro para microcefalia o tamanho de circunferência 32 cm ou menos, tanto para meninos quanto para meninas. Foi constituído como data limite para o estudo notificações até 27 de Fevereiro de 2016. Até esta data, tinham sido notificados 5.909 casos suspeitos e destes 1.501 foram selecionados para uma investigação mais apurada. Após 899 terem sido descartados, 602 foram classificados com definitivos ou prováveis casos de microcefalia. Dentre uma série de aspectos abordados, foi sugerido que quanto mais cedo surgirem erupções cutâneas provenientes da infecção pelo ZIKV durante a gravidez menor foi a circunferência da cabeça dos recém-nascidos. Outro fator apontado neste trabalho foi a observação que o pico do surto de microcefalia ocorreu na última semana de Novembro de 2015, que é compatível com o pico do surto do ZIKV no fim de Fevereiro e início de Março de 2015, aumentando a causalidade entre estes dois surtos.

Estes achados em diversos estudos apóiam a hipótese que a microcefalia é uma característica distintiva da recente linhagem asiática do ZIKV, que se originou na Polinésia Francesa apresentando casos discretos e tem se espalhado através das Américas (CUGOLA et al., 2016). Outro fato importante obtido como resultado destes esforços foi a confirmação que o ZIKV é um agente teratogênico causador da microcefalia. Rasmussen et al. (2016) fundamentaram sua afirmação considerando os Critérios de Shepard 1, 3 e 4 (SHEPARD, 1994) , associado ao critério de Bradford Hill (HILL, 1965).

O Critério de Shepard é um conjunto de 07 critérios estabelecidos por Thomas Shepard para classificar um agente como teratogênico. O ZIKV se encaixa no critério 01 no qual é necessário que a exposição ao agente causador tenha ocorrido no momento crítico do desenvolvimento fetal. O critério 03 determina a realização de um cuidadoso delineamento dos casos clínicos. O critério 04 determina uma rara exposição ambiental associada a um raro defeito. O segundo critério utilizado para corroborar esta associação foi proposto pelo britânico Sir Austin Bradford Hill que visa caracterizar uma associação entre uma exposição e uma doença. Para este critério as evidências foram equivalentes com a força de associação, consistência, especificidade, temporalidade, plausibilidade, coerência e analogia (RASMUSSEN et al., 2016).

Desta forma, Araújo et al. (2016) sugeriram a inclusão do ZIKV na lista de infecções congênitas comumente chamada de TORCH, referindo-se a Toxoplasmose, outros (sífilis, varicela), Rubéola, Citomegalovírus e Herpes, renomeando-a para TORCHZ para inclusão do vírus Zika como uma infecção viral teratogênica.

A microcefalia apresentada na associação com o ZIKV é caracterizada por severas manifestações marcadas por atrofia cerebral e ventriculomegalia, extensas calcificações intracranianas, padrões de giros simplificados, disgenesia do corpo caloso e hipoplasia cerebelar (COSTA et al., 2016). Esta série de manifestações associadas a microcefalia tem sido cada vez mais observada nos recém-nascidos, exibindo um padrão comum na associação com a infecção pelo ZIKV.

Melo et al. (2016) realizaram um estudo no estado da Paraíba que apresentou no ano de 2015 a segunda maior prevalência de microcefalia ao nascimento no país. Foram selecionadas mulheres cujos seus fetos apresentaram lesões cerebrais durante ultrassonografia e para exclusão de outras causas das microcefalia, foram realizados exames para substâncias tóxicas (drogas, álcool, entre outros), outras arboviroses e outras infecções que podem causar microcefalia (sífilis, toxoplasmose, rubéola, citomegalovírus). Entretanto, estas análises apresentaram resultado negativo. Além das características já apresentadas em outras associações, as calcificações cerebrais, ausência de tálamo e lisencefalo, artrogripose e alterações oftalmológicas foram atribuídas a gama de manifestações.

As alterações oftalmológicas também foram relatadas no trabalho de revisão realizado por Valentine et al. (2016) que abordaram as lesões oftalmológicas em seus achados, incluindo esta característica no quadro de anormalidades associada ao Zika vírus. Contudo, são necessários estudos mais consistentes e que incluam um número amostral maior permitindo dados mais concretos que confirmem esta relação.

A perda auditiva é mais uma anormalidade atribuída ao espectro de manifestações congênitas marcada pela infecção pelo ZIKV. Essa característica foi observada no trabalho realizado no Hospital Agamenon Magalhães localizado no Recife, por Leal et al. (2016), em que analisaram 70 bebês com idade entre 0 e 10 meses que apresentaram microcefalia e evidências laboratoriais para o ZIKV. Destas somente 4 crianças apresentaram perda auditiva e estavam relacionadas ao tipo de microcefalia mais severa. Embora a quantidade de crianças acometidas com a perda auditiva seja pouco significativa, não devemos descartar esta possível associação uma vez que este tipo de característica é semelhante a outras infecções virais congênitas. Ainda assim são necessários estudos mais específicos e a inclusão na triagem neonatal de testes auditivos em bebês que tiveram microcefalia associada ao ZIKV.

A artrogripose é muitas vezes usada para descrever múltiplas contraturas congênitas que afetam duas ou mais áreas do corpo. No trabalho desenvolvido por Linden et al. (2016), 07 recém-nascidos com diagnóstico de infecção pelo ZIKV apresentaram esta característica, sugerindo a artrogripose como mais uma particularidade associada a microcefalia causada pelo ZIKV. Esta característica apresentou um padrão neurogênico que pode estar relacionado com o tropismo do vírus pelos neurônios motores, corroborando com o estudo de acompanhamento de um grupo de grávidas que apresentaram microcefalia vinculada as outras alterações. Dentre as anormalidades já exibidas, a destruição da fossa posterior e artrogripose são incomuns com outras infecções congênitas confirmando esta associação (SARNO et al., 2016).

De acordo com uma análise mais detalhada dentro do quadro e severidade apresentada pela microcefalia, Costa et al. (2016) foram uns dos primeiros a presumir a possível Síndrome congênita do ZIKV (SCZV), seguido por outros trabalhos que corroboram com esta definição. Melo et al. (2016) também defendem a utilização do termo Síndrome congênita do ZIKV ao invés de microcefalia associada a infecção pelo

ZIKV já que esta última aborda somente a microcefalia, enquanto que a SCZV incluem outras manifestações neurológicas e de desenvolvimento fetal.

A microcefalia exibida na SCZV pode ser acompanhada por epilepsia, paralisia cerebral, atraso cognitivo e do desenvolvimento motor, da fala e audição, bem como problemas de visão. Não existe, até o momento, um tratamento específico para microcefalia, e como cada criança apresenta complicações diferentes é necessário o acompanhamento de especialistas diferentes, conforme as funções comprometidas (FALCÃO et al., 2016).

Por este motivo, é necessária uma assistência eficiente na utilização de um conjunto consistente de critérios para diagnóstico de casos suspeitos de microcefalia, que levem em consideração a idade gestacional dos bebês e dos recém-nascidos prematuros (VICTORA et al., 2016). Sendo assim, o Ministério da Saúde, através do Protocolo de vigilância e resposta à ocorrência de Microcefalia e/ou alterações do sistema nervoso central (SNC), dispõe que para os recém-nascidos a termo, com idade gestacional entre 37 e 42 semanas, deve-se utilizar como padrão a idade da criança com base na tabela de referencia da OMS. Para recém-nascidos prematuros é indicada a utilização da idade gestacional segundo a tabela do *Intergrowth 21st*, Rede Global e Multidisciplinar de Estudo internacional de crescimento fetal e do recém-nascido, buscando atender as necessidades para o século 21.

5. CONCLUSÕES

As análises genômicas indicam que a linhagem Asiática do ZIKV é o agente causador dos surtos observados ao longo das Américas, especificamente no Brasil.

A linhagem Asiática destaca-se da linhagem Africana pela sua capacidade de rápida propagação, o que contribuiu com o surto observado no Brasil.

O ZIKV infectou um número expressivo da população mundial sendo evidenciado pelo número de 1.357.605.792 pessoas que podem ter sido exposta ao vírus, sendo 15,3% deste total a população brasileira.

O aumento da microcefalia em recém nascidos é representado pelas notificações que chegaram a 9.862 casos até Outubro de 2016, quando comparados a anos anteriores cuja média anual era abaixo de 200 casos.

Além dos sintomas comuns a infecção pelo ZIKV, como febre e erupções cutâneas, outras manifestações clínicas de ordem neurológica foram atribuídas ao vírus, como a Síndrome de Guillain-Barré e microcefalia em recém nascidos.

Os estudos demonstram que a hipótese mais aceitável para introdução do ZIKV no Brasil foi através da Copa das Confederações realizada em 2013. Nesse período, o Brasil recebeu a visita de muitos competidores, especificamente oriundos da Polinésia Francesa, que apresentava um surto no período equivalente à competição.

O aumento no número de casos de microcefalia no Brasil despertou a preocupação mundial pelos órgãos especializados em controle de doenças, levando ao desenvolvimento de vários estudos que visam identificar o modo de ação do ZIKV.

Algumas pesquisas demonstraram que o ZIKV pode ultrapassar a barreira placentária e infectar células embrionárias, além de possuir um forte neurotropismo e a tendência para interferir na regulação do ciclo celular do feto em desenvolvimento, bem como na expressão de genes responsáveis pela apoptose.

A capacidade do ZIKV para interferir no desenvolvimento do feto sugere que seja um agente teratogênico e que possa atuar através do processo de disrupção, causando os danos cerebrais exibidos pelos recém-nascidos com microcefalia.

Contudo, tem sido observado uma série de manifestações clínicas, além da microcefalia, tais como calcificações intracranianas, ventriculomegalia, padrão de giros simplificados, artrogripose, alterações oftalmológicas, perda auditiva, dentre outras, que indicam o surgimento de um novo quadro patológico denominada Síndrome Congênita do Zika vírus.

A Síndrome Congênita do Zika vírus tornou-se um problema de saúde pública que acomete o Brasil e principalmente o Nordeste e que têm envolvido inúmeros pesquisadores na busca pela melhor compreensão da patogênese da doença.

Mesmo com o número significativo de artigos publicados durante o ano de 2016, são necessários estudos adicionais para identificar o modo de ação do vírus, pois ainda existem lacunas a serem elucidadas, para que desta forma sejam desenvolvidas vacinas para imunizar a população e minimizar as consequências atribuídas a Síndrome Congênita do Zika vírus.

6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ARAÚJO, T. V. B. *et al.* Association between Zika virus infection and microcephaly in Brazil, January to May, 2016: preliminary report of a case-control study. **The Lancet Infectious Diseases**. Published online: 15 September 2016, doi: dx.doi.org/10.1016/s1473-3099(16)30318-8

BESERRA, E. B. *et al.* Efeito da qualidade da água no ciclo de vida e atração para oviposição de *Aedes aegypti* (L.) (Diptera: Culicidae). **Neotropical Entomology**. v. 39, n. 6, p. 1016-1023, 2010.

BRASIL. Ministério da Saúde, Centro de Operações de Emergência em Saúde Pública sobre Microcefalias. **Informe Epidemiológico nº 01/2015 – Semana Epidemiológica 46/2015**. Brasília, 21 de Novembro de 2015.

BRASIL. Ministério da Saúde, Centro de Operações de Emergência em Saúde Pública sobre Microcefalias. **Informe Epidemiológico nº 07 – Semana Epidemiológica 52/2015**. Brasília, 02 de Janeiro de 2016.

BRASIL. Ministério da Saúde, Centro de Operações de Emergência em Saúde Pública sobre Microcefalias. **Informe Epidemiológico nº 48 – Semana Epidemiológica 41/2016**. Brasília, 15 de Outubro de 2016.

BRASIL. Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde. **Boletim Epidemiológico – Monitoramento dos casos de dengue, febre chikungunya e febre pelo vírus Zika até a Semana Epidemiológica 37/2016**. v. 47, n. 34. Brasília, 20 de Setembro de 2016.

BRASIL. Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde. Versão 2. **Protocolo de vigilância e resposta a ocorrência de microcefalia e/ou alterações do Sistema Nervoso Central (SNC)**. Brasília, 10 de Março de 2016.

CALVET, G. *et al.* Detection and sequencing of Zika virus from amniotic fluid of fetuses with microcephaly in Brazil: a case study. **The Lancet Infectious Diseases**. v. 16, n. 6, p. 653-660, 2016.

CARDOSO, C. W. *et al.* Outbreak of exanthematous illness associated with Zika, Chikungunya and Dengue viruses, Salvador, Brazil. **Emerging Infectious Diseases**. v. 21, n. 12, p. 2274-2276, 2015.

CAUCHEMEZ, S. *et al.* Association between Zika virus and microcephaly in French Polynesia, 2013-15: a retrospective study. **The Lancet**. v. 387, n. 10033, p. 2125-2132, 2016.

COSTA, F. *et al.* Emergence of Congenital Zika Syndrome: Viewpoint From the Front Lines. **Annals of Internal Medicine**. v. 164, n. 10, p. 689-691, 2016.

CAMPOS, G. S. *et al.* Zika Virus Outbreak, Bahia, Brazil. **Emerging Infectious Diseases**. v. 21, n. 10, p. 1885-1886, 2015.

CDC - Centers for Disease Control and Prevention: [Internet] **Zika e a Síndrome de Guillain-Barré**. [Atualizado: 9 de agosto de 2016]. Disponível em: <<http://portugues.cdc.gov/zika/healtheffects/gbs-qa.html>> Acesso em: 10 de Setembro de 2016.

CUGOLA, F. R. *et al.* The Brazilian Zika virus strain causes birth defects in experimental models. **Nature**. v. 534, n. 7606, p. 267-271, 2016.

DICK, G. W. A. *et al.* Zika virus (I). Isolations and Serological Specificity. **Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene**. v. 46, n. 5, p. 509-520, 1952.

DUFFY, M. R. *et al.* Zika Virus Outbreak on Yap Island, Federated States of Micronesia. **The New England Journal of Medicine**. v. 360, n. 24, p. 2536-2543, 2009.

FALCÃO, M. B. *et al.* Management of infection by the Zika virus. **Annals of Clinical Microbiology and Antimicrobials**. v. 15, n. 57, p. 1-15, 2016.

FARIA, N. R. *et al.* Zika virus in the Americas: Early epidemiological and genetic findings. **Science**. v. 352, n. 6283, p. 345-349, 2016.

FONTOURA, R. **Vetor da dengue na Ásia, A. *Albopictus* é alvo de estudos**. Instituto Oswaldo Cruz, 2008. Disponível em : <<http://www.fiocruz.br/ioc/cgi/cgilua.exe/sys/start.htm?infoid=576&sid=32>> Acesso em : 10 de Setembro de 2016.

FRANÇA, G. V. A. *et al.* Congenital Zika virus Syndrome in Brazil: a case series of the first 1501 livebirths with complete investigation. **The Lancet**. v. 388, n. 10047, p. 891-897, 2016.

FREIRE, C. C. M. **Caracterização de processos evolutivos de vírus de RNA a partir de padrões deixados nas filogenias virais**. 150f. Tese (Doutorado em Bioinformática). Universidade de São Paulo. São Paulo, 2014.

FREIRE, C. C. M. *et al.* Spread of pandemic Zika virus lineage is associated with NS1 codon usage adaptation in humans. **BioRxiv**. Posted online: 25 November 2015, doi: <http://dx.doi.org/10.1101/032839>

FREITAS, A. R. R. *et al.* Informe técnico Zika Vírus. **Departamento de Vigilância em Saúde-Secretaria Municipal de Saúde**. Ano I, n. 01, p. 01-08, 2016.

GIOVANETTI, M. *et al.* Zika virus complete genome from Salvador, Bahia, Brazil. **Infection, Genetics and Evolution**. v. 41, p. 142-145, 2016.

HILL, A. B. The environment and disease: association or causation? **Proceedings of the Royal Society of Medicine**. v. 58, n.5, p. 295-300, 1965.

IOC - Instituto Oswaldo Cruz. [Internet] **Dengue: vírus e vetor**. [S.l.: s.n., 20--]. Disponível em: <<http://www.ioc.fiocruz.br/dengue/textos/opportunista.html>> Acesso em 10 de setembro de 2016.

KINDHAUSER, M. K. *et al.* Zika: the origin and spread of a mosquito-borne virus. **Bulletin of the World Health Organization**. E-pub: 09 February 2016, doi: <http://dx.doi.org/10.2471/BLT.16.171082>

LEAL, M. C. *et al.* Hearing loss in infants with microcephaly and evidence of congenital Zika virus infection – Brazil, November 2015 – May 2016. **Morbidity and Mortality Weekly Report**. v. 65, n. 34, p. 917-919, 2016.

LI, C. *et al.* Zika Virus Disrupts Neural Progenitor Development and Leads to Microcephaly in Mice. **Cell Stem Cell**. v. 19, n. 1, p. 120-126, 2016.

LINDEN, V. V. *et al.* Congenital Zika Syndrome with arthrogryposis: retrospective case series study. **The BMJ**. v. 354, n. 3899, 2016.

- MELO, A. S. O. *et al.* Congenital Zika virus Infection Beyond Neonatal Microcephaly. **Jama Neurology**. Published online: 3 October 2016, doi: 10.1001/jamaneurol.2016.3720
- MLAKAR, J. *et al.* Zika Virus Associated with Microcephaly. **The New England Journal of Medicine**. v. 374, n. 10, p. 951-958, 2016.
- MOLINARO, E. M. *et al.* **Conceitos e Métodos para a Formação de Profissionais em Laboratórios de Saúde**. Rio de Janeiro, EPSJV, Instituto Oswaldo Cruz, 2009. v. 4, cap. 2, p. 125-220.
- MUSSO, D. Zika virus transmission from French Polynesia to Brazil. **Emerging Infectious Diseases**. v. 21, n. 10, p. 1887, 2015.
- NUSSBAUM, R. L. *et al.* **Thompson & Thompson – Genética Médica**. 6ª ed. Rio de Janeiro, 2002. Ed. Guanabara Koogan.
- OMS - Organização Mundial da Saúde. **Microcefalia – Ficha descritiva**. 2016. Disponível em: <<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/microcephaly/pt/>> Acesso em: 06 de Setembro de 2016.
- PERNAMBUCO. Secretaria de Saúde do Estado, Secretaria Executiva de Vigilância em Saúde. **Nota Técnica SEVS/DGCDA nº 43/2015**. Recife, 27 de Outubro de 2015.
- PETERSEN, L. R. *et al.* Zika Virus. **The New England Journal of Medicine**. v. 374, n. 16, p. 1552-1563, 2016.
- RASMUSSEN, S. A. *et al.* Zika Virus and Birth Defects-Reviewing the Evidence for Causality. **The New England Journal of Medicine**. v. 374, n. 20, p. 1981-1987, 2016.
- RODRIGUES, L. S. *et al.* Características das crianças nascidas com malformações congênitas no município de São Luís do Maranhão, 2002-2011. **Epidemiologia e Serviços de Saúde**. v. 23, n. 2, 2014.
- SARNO, M. *et al.* Progressive lesions of Central Nervous System in microcephalic fetuses with suspected congenital Zika virus Syndrome. **Ultrasound in Obstetrics & Gynecology**. 2016, doi: 10.1002/uog.17303
- SHEPARD, T. H. "Proof" of human teratogenicity. **Teratology**. v. 50, n. 2, p. 97-98, 1994.

SLAVOV, S. N. *et al.* Overview of Zika virus (ZIKV) infection in regards to the Brazilian epidemic. **Brazilian Journal of Medical and Biological Research**. v. 49, n. 5. Epub. April 29, 2016, doi: <http://dx.doi.org/10.1590/1414-431X20165420>

VALENTINE, G. *et al.* Zika virus – Associated Microcephaly and eye lesions in the newborn. **Journal of the Pediatric Infectious Diseases Society**. v. 5, n. 3, p. 323-328, 2016.

VASCONCELOS, P. F. C. Doença pelo vírus Zika: um novo problema emergente nas Américas? **Revista Pan-Amazônica de Saúde**. v. 6, n. 2, p. 9-10, Ananindeua, 2015.

VICTORA, C. G. *et al.* Microcephaly in Brazil: how to interpret reported numbers? **The Lancet**. v. 387, n. 10019, p. 621-624, 2016.

WEAVER, S. C. *et al.* Zika virus: History, emergence, biology, and prospects for control. **Antiviral Research**. v. 130, p. 69-80, 2016.