

Relação da infecção pelo Zika vírus com doenças neurológicas

Relationship of Zika vírus infection with neurological diseases

Resumo

O zika vírus (ZV) é um arbovírus, cuja principal forma de transmissão ocorre através da picada de mosquito do gênero *Aedes aegypti*, existindo outras formas de propagação já comprovadas, como compartilhamento de seringas, feridas e sêmen. O ZV pertence à família Flaviviridae a qual também provoca dengue, chikungunya e febre amarela. Foi identificado pela primeira vez no macaco *Rhesus* em 1947, Uganda (África), na floresta Zika, nome sugestivo a doença, e, em humanos, em 1954. Existem evidências que no Brasil, o vírus tenha chegado ao país em 2014, trazido por turistas que vieram assistir à Copa do Mundo. Estudos associam a infecção pelo ZV e o desenvolvimento de duas doenças neurológicas graves, a microcefalia (MC) e a síndrome de Guillain-Barré (SGB), onde é possível detectá-las através de um diagnóstico específico, a Reação em Cadeia da Polimerase com Transcrição Reversa (RT-PCR). O tratamento consiste em repouso e hidratação, uso de medicamentos como paracetamol e dipirona, mas ainda, não há vacina contra o vírus. As pesquisas epidemiológicas sobre o vírus encontram-se em andamento. **Objetivo:** Compreender o mecanismo de ação do vírus no Sistema Nervoso Central (SNC). **Metodologia:** Coleta de dados realizada em buscas de sites científicos. **Conclusão:** Os estudos sugeriram que alterações nos componentes moleculares do Zika, em especial da proteína NS1, presente na superfície do vírus pode estar correlacionado com uma maior “agressividade” do vírus, reforçaria seu neurotropismo e sua capacidade de causar doença em humanos como à microcefalia e síndrome de Guillain-Barré.

Palavras Chaves: Zika, transmissão, evolução, epidemiologia, microcefalia, síndrome de Guillain-Barré.

Ana Carolina Caetano Siqueira Dias Gonçalves¹, Natalia Reiko Sato Miyasaka²

¹Acadêmica de Biomedicina da Universidade São Francisco (USF), ² Docente da Universidade São Francisco (USF)

Abstract

The Zika virus (ZV) is an arbovirus, whose main form of transmission occurs through the mosquito bite of the genus *Aedes aegypti*. There are other forms of propagation already proven, such as sharing syringes, wounds and semen. The ZV belongs to the family Flaviviridae which also causes dengue fever, chikungunya and yellow fever. It was first identified in Rhesus monkey in 1947, Uganda (Africa) in Zika forest, suggestive name the disease, and in humans in 1954. There is evidence that in Brazil, the virus has arrived in the country in 2014, brought by tourists who came to watch the World Cup. Studies have linked infection ZV and the development of two serious neurological disease, microcephaly (MC) and Guillain-Barré syndrome (GBS), which can be detected through a specific diagnosis, Reaction Polymerase Chain with Reverse transcription (RT-PCR). Treatment consists of rest and hydration, use of medications such as paracetamol and dipyrone, but still, there is no vaccine against the virus. Epidemiological research on the virus are under study. **Objective:** To understand the virus's mechanism of action in the central nervous system (CNS). **Methodology:** Collection of data from scientific site searches. **Conclusion:** The work was motivated to understand, explain and disseminate the work of the Zika virus in the central nervous system.

Key Words: Zika, transmission, evolution, epidemiology, microcephaly, Guillain-Barré syndrome.

Introdução

O Zika Vírus (ZK) é um arbovírus, cuja principal forma de transmissão ocorre através da picada de mosquito do gênero *Aedes aegypti*. É um vírus que possui o ácido ribonucléico (RNA) como material genético, pertencente ao gênero Flavivirus, família Flaviviridae (LUZ *et al.*, 2015). A doença é caracterizada por exantema maculopapular pruriginoso, febre intermitente, hiperemia conjuntival não purulenta e sem prurido, artralgia, mialgia e dor de cabeça. Apresenta evolução benigna, sendo que cerca de uma em cada cinco pessoas infectadas com o vírus se tornam sintomáticos, e os sintomas geralmente desaparecem espontaneamente após 3-7 dias (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2016).

Foi isolado pela primeira vez no macaco *Rhesus*, na África, mais precisamente em Uganda, floresta Zika em 1947, nome sugestivo a doença e, em humanos, em 1954. Entre 1951 a 2016, evidências sorológicas demonstraram que o ZV tem uma ampla distribuição geográfica, incluindo África Oriental e Ocidental (Uganda, Tanzânia, Egito, República da África Central, Serra Leoa e Gabão), Ásia (Índia, Malásia, Filipinas, Tailândia, Vietnã, e Indonésia), Oceania (Micronésia e Polinésia Francesa) e, recentemente, um surto no continente americano (WEAVER, 2016). No Brasil, especialistas trabalham com a hipótese de que o vírus tenha chegado ao país em 2014, trazido por turistas que vieram assistir à Copa do Mundo e, desde então, passou a ser transmitido pelo *Aedes aegypti* (LUZ *et al.*, 2015).

O alerta recente foi atraído para uma epidemia de vírus mundial, o Zika (ZV) e sua associação com casos devastadores de microcefalia e síndrome de Guillain-Barré. A infecção pelo ZV está se disseminando aceleradamente nas Américas após um surto originário no Brasil. Até agora, 31 países e territórios na América do Sul e Central têm relatado a circulação deste tipo de flavivirus (HEYMANN *et al.*, 2016). Há uma crescente preocupação sobre a associação da infecção ZV com cerca de 5.000 casos de microcefalia fetais e neonatais e com complicações neurológicas graves em adultos, como a síndrome de Guillain-Barré. Em novembro de 2015, o MINISTÉRIO DA SAÚDE do Brasil registrou um aumento de 20 vezes em casos de microcefalia neonatal, o que corresponde geograficamente e temporalmente ao surto ZV (MARRS *et al.*, 2016). Devido a esta ameaça global, a Organização Mundial da Saúde (OMS) declarou uma emergência de saúde pública de preocupação internacional em 1 de Fevereiro de 2016 (HEYMANN *et al.*, 2016, MARRS *et al.*, 2016).

Materiais e Métodos

Trata-se de estudo de revisão bibliográfica sobre os fatores relacionados à transmissão, epidemiologia e a evolução do Zika vírus e a existência da relação entre a infecção viral e doenças neurológicas como a microcefalia e a síndrome de Guillain-Barré. Para a coleta de dados foram realizadas buscas em sites como Ministério da Saúde Elsevier, *National Library of Medicine* (PUBMED), *Scientific Electronic Library Online* (SCIELO), utilizando-se os seguintes termos: zika, transmissão, evolução, epidemiologia, microcefalia, síndrome de Guillain-Barré, revistas científicas e livros.

Foram selecionados preferencialmente artigos publicados nos últimos 5 anos, em inglês e português, com base nos termos escolhidos.

Discussão

O Zika Vírus (ZK) transmitido por mosquito do gênero *Aedes aegypti*, está circundando por décadas, mas recentemente se transformou em um problema emergencial de saúde internacional, após ter sido associado à microcefalia e a síndrome de Guillain-Barré, que se espalhou rapidamente pela América Central e do Sul. O primeiro surto do ZV nas Américas foi confirmado em abril de 2015, na cidade de Salvador (Bahia). As autoridades de saúde confirmaram que uma doença desconhecida havia afetado cerca de 500 pacientes que apresentaram sintomas semelhantes aos da gripe, seguido de exantema e artralgia. Posteriormente foi demonstrado se tratar do Zika pelo teste de RT-PCR por pesquisadores da Universidade Federal da Bahia. As autoridades locais ligaram o surto recente ao aumento do fluxo de visitantes estrangeiros que vieram para o Brasil assistir os jogos da Copa do Mundo FIFA de 2014 juntamente com a grande população de vetores de *Aedes aegypti* e *Aedes albopictus* que habitam a região tropical. Constatou-se que o Zika segue padrões epidemiológicos semelhantes ao chikungunya que também estava presente na região bahiana, mas que também era pouco conhecida pela população local (NUNES, 2016).

Apesar da semelhança com outros vírus, descobriu-se que a estrutura NS1 (proteína não-estrutural 1) do Zika possui algumas diferenças importantes. A nova estrutura 3-D (imagem tridimensional), que foi obtida através de cristalografia de raios-X e microscopia eletrônica, revelaram que a superfície externa da proteína NS1 tem propriedades de carga elétrica substancialmente diferentes dos outros flavivírus indicando que podem interagir de outra forma com os membros do sistema imunológico de uma pessoa infectada (NUNES, 2016).

A proteína NS1 desempenha vários papéis em infecções virais. No interior das células infectadas, é essencial para fazer novas cópias do vírus e infectar células adicionais. Células infectadas também escondem pacotes de NS1 na corrente sanguínea do paciente, onde os níveis mais elevados têm sido associados com doenças mais graves. A proteína em forma de cruz tem duas superfícies distintas. A superfície interna é "gordurosa" e acredita-se que interajam com as membranas celulares, enquanto a

superfície exterior, uma vez escondida no sangue, pode interagir com o sistema imunológico. Mesmo sem o vírus estar presente, a versão escondida de algumas proteínas NS1 pode criar hemorragias vasculares, como são vistas em infecções graves da dengue (NUNES, 2016).

O Zika passou a mimetizar a proteína NS1, cujo papel é modular a interação entre o vírus e o sistema imunológico humano. A proteína NS1, é sintetizada em grandes quantidades e funciona como um sistema de camuflagem para flavivírus (como faz na dengue, sendo da mesma família virológica). Ao mimetizar induz uma desorientação no sistema imune (NUNES, 2016).

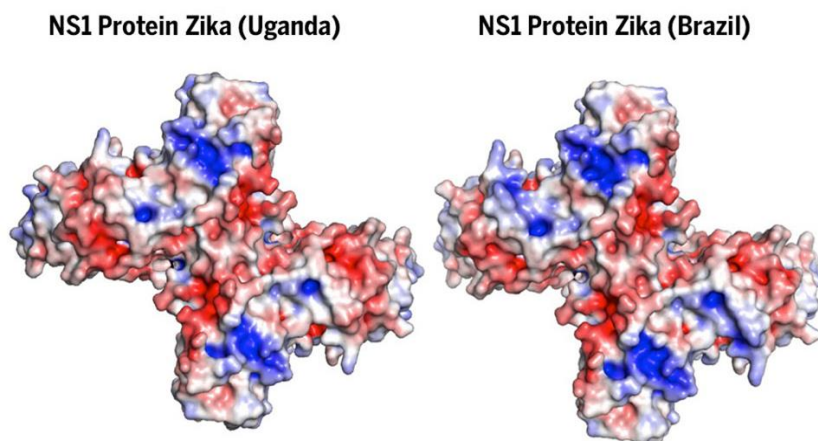


Figura 1: Imagem de cristalografia de raios-X e microscopia eletrônica, revelando em 3D (tridimensional) a estrutura do vírus. Analisa mudanças e evolução na proteína NS1 como o (ZV) a partir do seu surgimento em Uganda, até o atual surto no Brasil (MLAKAR, 2016). **Fonte:** http://www.scielo.br/scielo.php?pid=S002175572016000300230&script=sci_arttext&tlng=PT

O mecanismo de ação do vírus revelou que a proteína NS1, produzida pelo flavivírus, como o Zika, é liberada na corrente sanguínea dos doentes infectados, onde ela interage com o sistema imunitário do paciente. Aqui, as variações em áreas de carga negativa (vermelho) e áreas de carga positiva (azul) mostram como a proteína NS1 reagiria contra o sistema imunológico. Inicialmente, a proteína infecta as células dendríticas (glóbulos brancos) próximas ao lugar de inoculação, e então se espalham pelos nódulos linfáticos e na corrente sanguínea. Especialistas acreditam que a proteína NS1 se inter-relaciona com diversas proteínas do hospedeiro, inclusive as que regulam a própria replicação viral. No entanto, o impacto dessas diferenças ainda não é bem compreendido (MLAKAR, 2016).

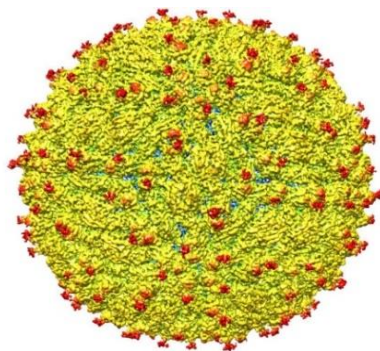


Figura 2: Microscopia crioeletrônica, que revela detalhes da estrutura molecular do vírus próximo ao nível atômico (MLAKAR, 2016). **Fonte:** <http://bdz.sbu.unicamp.br/wp/estudo-sobre-a-estrutura-molecular-do-zika-pode-explicar-infeccao-no-ser-humano/>

O ZV é formado por uma molécula de RNA recoberta por uma membrana repleta de lipídios e envolvida por uma estrutura de glicoproteínas em forma de um poliedro convexo de 20 faces ou icosaedro. Essas glicoproteínas são diferentes em todos os flavivírus e, em cada um deles, têm papel essencial na ligação às células humanas (MLAKAR, 2016).

Ao longo dos anos, o vírus vem sofrendo mutações em seu genoma, tornando-o mais resistente e agressivo (INSTITUTO NACIONAL DE INFECTOLOGIA-EVANDRO CHAGAS, 2016). O MINISTÉRIO DA SAÚDE do Brasil confirmou no dia 15 de abril de 2015 a circulação do Zika no país. O Instituto Evandro Chagas atestou positivo para o exame de 16 pessoas que, na época, apresentaram resultados preliminares para o vírus. Foram oito amostras da Bahia e oito do Rio Grande do Norte. O Ministério acompanha a situação e participa da investigação de outros casos de doenças exantemáticas (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2016).

Estudos atuais apontam associação do vírus em causar doenças neurológicas tais como: microcefalia e a síndrome de Guillain-Barré (S G-B). Pesquisadores brasileiros descobriram que esse agente patogênico se espalhou pelo Brasil como resultado de uma mutação, ou seja, um tipo novo de vírus resistente e agressivo, que ataca as células neuronais do cérebro dos bebês nascidos de mães infectadas, capaz de retardar a formação do tecido cerebral, causando também uma desregulação imunológica, como nunca visto antes em outras doenças virais (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2016).

O Zika vírus teve seu RNA isolado no líquido amniótico de mulheres cujos fetos foram confirmados com microcefalia por auxílio de ultra-som pré-natal. O mesmo

interrompe a embriogênese, processo através do qual o embrião é formado, ou seja, momento em que as células precursoras (células tronco) do embrião se transformam em diversas células do corpo e se desenvolve (NUNES, 2016). A infecção impede que as células tronco virem neurônios no sistema nervoso central (SNC) e sem a multiplicação neuronal, os cérebros dos bebês infectados não crescem (OLIVEIRA *et al.*, 2016).

A microcefalia é uma condição neurológica rara que se caracteriza por anormalidades no crescimento do cérebro dentro da caixa craniana. Em geral, ela ocorre quando os ossos do crânio se fundem prematuramente e não deixam espaço para que o cérebro cresça sem que haja compressão das suas estruturas. A alteração pode ser congênita ou manifestar-se após o nascimento associada a outros fatores de risco. Algumas crianças portadoras de microcefalia têm inteligência e desenvolvimento normais (ROBBINS, 2010).

O sinal mais evidente da microcefalia é o tamanho da cabeça, significativamente menor quando comparada a outras crianças do mesmo sexo e idade. Os portadores do transtorno apresentam perímetro craniano menor que 33 centímetros (cm) ao nascer ou, então, menores do que 42 cm ao completarem um ano e três meses e inferior a 45 cm depois dos dez anos de idade. Não existe tratamento para microcefalia, somente acompanhamento da doença por profissionais (ROBBINS, 2010).

Outra doença associada à Zika vírus é a síndrome de Guillain-Barré (S G-B). A S G-B é uma condição neurológica de natureza autoimune na qual o organismo produz, de forma anormal, anticorpos que atacam o envoltório natural dos nervos periféricos (a chamada bainha de mielina). Isso faz com que o impulso nervoso seja transmitido de forma extremamente lenta através destes nervos. Essa lentificação na condução dos impulsos nervosos é a causa dos sintomas apresentados pelos pacientes. Acredita-se que o Zika vírus como fator prévio infeccioso, produza uma desregulação imunológica que faz com que o organismo desencadeie uma reação cruzada entre partes do agente causador inicial (Zika vírus) e o sistema nervoso. O sistema imune passa então a atacar os nervos como se estivesse atacando o agente que iniciou a reação imunológica (INSTITUTO NACIONAL DE INFECTOLOGIA- EVANDRO CHAGAS, 2016).

Pode ser consequência de várias causas, como: infecções virais diversas, infecções bacterianas, vacinações, cirurgias, anestésias, traumas, entre outros. A doença tem início agudo (em horas) e se caracteriza por uma fraqueza muscular ascendente

(começando nas pernas e subindo para os braços). Esta fraqueza é variável, podendo se caracterizar por uma leve incapacidade de movimentação ou até a completa e total paralisia dos membros, da face, da musculatura da deglutição, da fonação e dos músculos respiratórios (INSTITUTO NACIONAL DE INFECTOLOGIA- EVANDRO CHAGAS, 2016).

Embora o quadro motor (de fraqueza) predomine, são frequentes as dormências e formigamentos nas mãos e nos pés. Na fase aguda, os pacientes podem também se queixar de dores nas costas e nos membros. Em 70% dos indivíduos pode haver alterações na pressão arterial e no ritmo cardíaco o que pode, se não tratadas, levar à morte súbita. A S G-B, portanto, pode ser considerada uma emergência neurológica que exige internação hospitalar e tratamento em unidade de terapia intensiva uma vez confirmada. A doença evolui com piora progressiva em duas a quatro semanas, passando então a um período variável de estabilização e de melhora progressiva ao longo de meses (INSTITUTO NACIONAL DE INFECTOLOGIA- EVANDRO CHAGAS, 2016).

O tratamento na fase aguda é baseado na infusão de altas doses de gamaglobulina endovenosa ou através de um método de filtração do sangue chamado plasmaferese. Na fase de recuperação a fisioterapia é fundamental. A S G-B, não é uma doença transmissível ou contagiosa de pessoa a pessoa, mas sim uma manifestação autoimune. Não há cura para a doença, mas existem tratamentos que diminuem os sintomas e o seu tempo de duração (INSTITUTO NACIONAL DE INFECTOLOGIA- EVANDRO CHAGAS, 2016).

O ciclo natural de transmissão envolve mosquitos, principalmente, *Aedes aegypti*, mas a transmissão perinatal e o risco potencial de infecções transmitidas por transfusão, também demonstram outras formas de propagação da doença. Além disso, estudos atuais, detectaram o vírus presente na urina e sêmen (GOURINAT *et al.*, 2015).

As amostras estudadas de urina para o diagnóstico de infecção pela doença mostram que o RNA do vírus possui uma carga elevada e com duração mais longa do que as amostras estudadas no soro. O diagnóstico através da urina só foi possível pela detecção do RNA do ZV feito pelo exame de Reação em Cadeia da Polimerase com Transcrição Reversa (RT-PCR). Os resultados sugerem que a urina é útil para

confirmação da infecção pelo vírus, pois o mesmo foi isolado em títulos mais elevados e por um período mais longo do que amostras de soro (GOURINAT *et al.*, 2015).

O ZV foi isolado no sêmen humano, e um caso de possível transmissão sexual foi descrito. O vírus é possivelmente transmitido por relação sexual, o que torna recomendável a adoção de práticas sexuais mais seguras entre pessoas infectadas e não infectadas ou que estiveram em locais atingidos pelo ZV (GOURINAT *et al.*, 2015).

O diagnóstico é feito a partir de uma amostra de sangue. Especialistas buscam a presença de anticorpos específicos para combater o ZV. Isso indicará que a doença está circulando e que o organismo está tentando combatê-lo. A técnica de RT-PCR, de biologia molecular é a mais indicada para identificar o vírus em estágios precoces de contaminação, mas é utilizado somente nos casos de investigações, complicações e mortes relacionadas ao ZV (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2016).

O tratamento para o Zika vírus é sintomático. Isso quer dizer que não há tratamento específico para a doença, só para alívio dos sintomas. Para limitar a transmissão do vírus, os pacientes devem ser mantidos sob mosquiteiros durante o estado febril, evitando que algum *Aedes aegypti* o pique, ficando também infectado. Pacientes afetados com Zika Vírus podem usar medicamentos anti-inflamatórios e analgésicos (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2016).

Conclusão

O fato de o Zika vírus ter permanecido no anonimato por quase 60 anos circulando pela África, Ásia e se aportar ao Brasil nos últimos anos, leva ao interesse em conhecer as fases de evolução da doença e o histórico do Zika vírus (ZV). O presente trabalho apresentou conceitos e estudos para identificar em nível nacional e internacional, o aumento nos casos da síndrome de Guillain-Barré e microcefalia, que se espalharam em um surto crescente pelo Brasil devido à mutação do vírus.

Estudos recentes sugerem que alterações nos componentes moleculares do Zika, em especial da proteína NS1, presente na superfície do vírus pode estar correlacionado com uma maior “agressividade” do vírus, reforçaria seu neurotropismo e sua capacidade de causar doença em humanos como à microcefalia e síndrome de Guillain-Barré. A situação exige abordagens múltiplas e multidisciplinares para controle do vetor e da infecção pelo ZV e passa pelo esclarecimento da população.

Evidenciou que o país está diante a uma grave epidemia que vem se disseminando rapidamente em vários países. As pesquisas epidemiológicas sobre o vírus ainda estão no início. Os resultados levarão algum tempo até serem conhecidos, e, a necessidade de acompanhamento de toda população infectada pelo ZV deve ser assegurada pelo Ministério da Saúde.

Referências

BRASIL, MINISTÉRIO DA SAÚDE. Diagnóstico e tratamento contra o Zika Vírus. Disponível em: <http://portalsaude.saude.gov.br/index.php/tratamento-zika-2>. Acesso em: 14 mar. 2016.

BRASIL, MINISTÉRIO DA SAÚDE. Nova versão do Protocolo de Vigilância e Resposta à Ocorrência de Microcefalia. Disponível em: <http://portalsaude.saude.gov.br/images/pdf/2016/janeiro/22/microcefalia/protocolo-de-vigilancia-e-resposta-v1-3-> Acesso em: 16 fev. 2016.

BRASIL, MINISTÉRIO DA SAÚDE. Confirmação do Zika vírus no Brasil. Disponível em: <http://portalsaude.saude.gov.br/index.php/cidadão/principal/agencia-saude/17701-confirmação-do-zika-virus-no-brasil>. Acesso em: 03 mar. 2016.

BRASIL, MINISTÉRIO DA SAÚDE. Orientações Gerais Prevenção e combate ao Zika. Disponível: <http://portalsaude.saude.gov.br/index.php/perguntase-e-respostas-zika>. Acesso em: 10 mar. 2016.

GOURINAT, C, A. O'CONNOR, O. CALVEZ, E. GOARANT, C. DUPONT-ROUZEYROL, M. **Doenças Infecciosas Emergentes: Detecção do Zika Vírus na urina**. Vol. 21, No. 1. P. 87. Nova Caledônia, agosto 2015.

HEYMANN, J. ALENCAR, C. H. KELVIN, A. A., OLIVEIRA, W. K., CAVALCANTI, P. G. **Zika virus outbreak in Brazil**. *J. Infect. Dev. Ctries*. Vol.3 No.7, P.12. Califórnia, Julho 2016.

INI. INSTITUTO NACIONAL DE INFECTOLOGIA EVANDRO CHAGAS. Zika pode estar associada ao aumento no número de casos da síndrome de Guillain-Barré. Disponível: <http://www.ini.fiocruz.br/zika-pode-estar-associada-ao-aumento-no-n%C3%BAmero-de-casos-da-S%C3%ADndrome-de-guillain-barre%C3%A9>. Acesso em: 04 mar. 2016.

LUZ, K, G. SANTOS, G. I. V. VIEIRA, R, M. **Febre pelo vírus Zika**. Vol. 24, No. 4. Brasília. Dezembro, 2015.

MARRS, C. OLSON, G. SAADE. HANKINS, G. WEN, T. PATEL, J. WEAVER, S. **Zika Virus and Pregnancy: A Review of the Literature and Clinical Considerations**. *Am. J. Perinatol.* Agosto, 2016.

MLAKAR, J. KORVA, M. TUL, N. POPOVIĆ, M. POLJŠAK-PRIJATELJ, M. MRAZ, J. KOLENC, M. RUS, K, R. VIPOTNIK, T, V. VODUŠEK, V, F. VIZJAK, A. PIŽEM, J. PETROVEC, M. ŽUPANC, T, A. Zika Virus Associated with Microcephaly. **The new england journal of medicine**. Massachusetts, p. 951, 10 mar. 2016.

NUNES, M, L. CARTINI, C, R. MARINAWICK, D. NETO, F, K. FIORI, H, H. SCOTTA, M, C., *et al.* Microcephaly and Zika vírus: a clinicas epidemiological and molecular analysis of the current outbreak in Brazil. **Jornal de Pediatria**, Rio de Janeiro, p.92, 25 jul. 2016.

OLIVEIRA, C, C, D. VASCONCELOS, P, F, D, C. Microcefalia e vírus zika. **Jornal Sociedade Brasileira de Pediatria**, Rio de Janeiro, p.104, 02 jan. 2016.

ROBBINS & COTRAN. **Patologia: Bases patológicas das doenças**. 8ª Edição. Rio de Janeiro: Elsevier, 2010. 1458 p.

WEAVER, C. S, COSTA., F, BLANCO, M. A. G, Ko, A. I, RIBEIRO G. S, SAADE., G, SHI, P. Y., VASILAKIS., N. **Zika virus: History, emergence, biology, and prospects for control**. Vol. 130, p. 69–80. Texas. Junho 2016.