

ARTIGO DE REVISÃO / REVIEW ARTICLE

Infeção por vírus Zika

– Uma nova doença de importação

Zika virus infection

A new imported disease

/ Margarida Beato Prata¹ / Nuno Marques¹
/ Líbia Zé-Zé^{2,3} / Maria João Alves²
/ Conceição Ventura¹ / Saraiva da Cunha¹

¹ Serviço de Doenças Infecciosas, Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, E.P.E.

² Centro de Estudos de Vetores e Doenças Infecciosas, Instituto Nacional de Saúde Dr. Ricardo Jorge, Águas de Moura, Portugal

³ BioISI – Instituto de Biosistemas e Ciências Integrativas, Lisboa, Portugal

Patrocínios:

O presente estudo não foi patrocinado por qualquer entidade

Correspondência:

Margarida Beato Prata
email: margaridabprata@gmail.com

Artigo recebido em
29/01/2016

Artigo aceite para publicação em
08/02/2016

/ Resumo

Introdução: O vírus Zika pertence ao género dos flavivirus e até recentemente desempenhou um papel discreto entre os arbovírus. Aliás, até 2007, encontrava-se restringido a áreas específicas da África e Ásia. Contudo, desde então e, sobretudo desde 2015, a sua dispersão geográfica tem sido mais expressiva, com a conquista de territórios nas Américas, atingindo um largo número de pessoas e demonstrando capacidade para provocar doença grave e, alegadamente, malformações fetais. Os autores descrevem dois casos de doença por vírus Zika importada do Brasil. O facto deste vírus se encontrar estabelecido em diversas regiões do globo, e sobretudo a sua implantação no Brasil e em Cabo Verde, fazem com que seja necessário estar alerta para esta patologia. Além disso, uma vez que na Ilha da Madeira se encontra estabelecido um dos vetores da doença, há também que vigiar a possibilidade da introdução deste vírus em território nacional, à semelhança do que aconteceu com o vírus Dengue, outra arbovirose, no passado recente. De reforçar ainda a importância que as medidas de proteção individual contra a picada de mosquitos para os viajantes, nomeadamente das grávidas, adquirem neste contexto, já que constituem a única forma de prevenção aplicável para esta patologia. É de referir que os mosquitos vetores de Zika, Dengue e Chikungunya estão ativos durante todo o dia devendo as medidas de proteção ser tomadas sempre e não apenas nos períodos de crepúsculo.

Palavras-chave: Vírus Zika, Arbovírus, Doença de importação, Exantema febril

/ Abstract

Zika virus belongs to the genus Flavivirus and until recently played a discreet role among the arboviruses. In fact, until 2007, it was restricted to specific areas of Africa and Asia. However, since then, and especially since 2015, its geographical dispersion has been more significant, with the conquest of territories in the Americas, and demonstrating capacity to cause serious illness and allegedly foetal malformations. The authors describe two cases of disease by Zika virus imported from Brazil. The fact that this virus is established in various regions of the world, and especially its spread in Brazil and Cape Verde, should bring some attention to this illness. In addition, since one of the disease' vectors is established in the island of Madeira, the introduction of this virus in national territory is also a possibility, as previously happened with another arbovirus, the Dengue virus. In this context, personal protection measures to prevent mosquito bites all day round for travellers visiting affected areas should also be reinforced, in particular for pregnant women, since Zika virus disease, as Dengue and Chikungunya are transmitted by daytime-biting mosquitoes.

Key-words: Zika virus; Arbovirus; Imported disease; Fever and rash

/ Introdução

O vírus Zika é um flavivírus, transmitido aos humanos através da picada de mosquitos do género *Aedes*. Isolado pela primeira vez em 1947, em primatas na floresta Zika no Uganda, este novo vírus recebeu, assim, a sua designação¹. Entre os anos de 1951 e 2007, manteve circulação entre humanos, com

aparecimento de casos esporádicos de doença, sempre com localização geográfica restrita em regiões da África e da Ásia (Figura 1). Contudo, no ano de 2007, o surto documentado de infeção por vírus Zika na ilha de Yap no oceano Pacífico foi a primeira manifestação de uma tentativa de globalização por parte deste arbovírus².

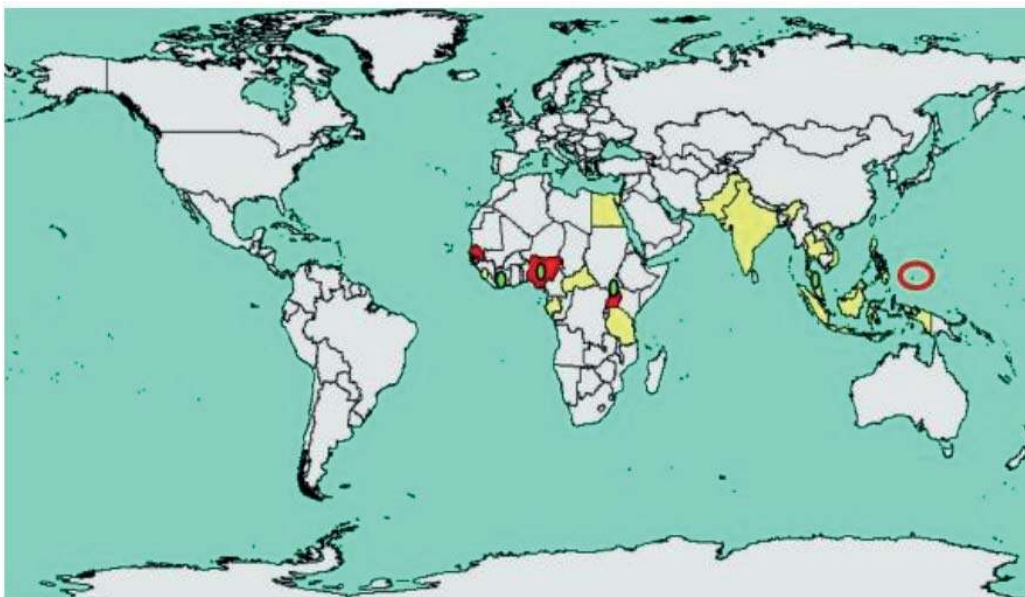


Figura 1 – Áreas com transmissão vírus Zika 1947 – 2007 (adaptado de Hayes EB. Zika virus outside Africa. *Emerg Infect Dis.* 2009;15(9):1347-50).

Já no ano de 2015, também se verificou introdução e dispersão da doença no arquipélago de Cabo Verde⁴, território igualmente importante do ponto de vista da sua relação histórica com o nosso País.

Apesar de surpreendente pela cadência avassaladora que tem demonstrado, esta epidemia de Zika pode não constituir uma completa surpresa pois haveria já relatos da emergência do Zika após surtos de Chikungunya⁵. E é efetivamente após a introdução e circulação deste vírus na Ásia e nas Américas que assistimos agora ao despontar do vírus Zika.

As manifestações mais comuns da doença provocada por vírus Zika são febre, exantema (predominantemente maculopapular), cefaleia, artralgias, mialgias, astenia e sufusão conjuntival, que podem ocorrer entre 3 a 12 dias após a picada do mosquito infetante. Estas queixas são muito semelhantes às apresentadas no contexto de outras arboviroses, havendo a ressaltar aqui a maior frequência do exantema e a presença de sufusão conjuntival, dados clínicos que, em países de baixos rendimentos e nos quais existe a circulação de outros arbovírus, é muitas vezes orientadora do raciocínio clínico. Contudo, apenas através da avaliação laboratorial – quer por técnicas de serologia, quer por técnicas de biologia molecular – se pode alcançar um diagnóstico de certeza. Estima-se que apenas uma em cada quatro pessoas infetadas desenvolva sintomas e, até muito recentemente, a infeção era considerada benigna, com uma duração máxima de sete dias. Relatos mais recentes, associam o vírus Zika a complicações neurológicas como a síndrome de *Guillian-Barré*^{6,7}, também a malformações fetais em mulheres infetadas durante a gravidez⁷ e encontram-se já descritos casos em que a infeção por vírus Zika possa ter contribuído para o óbito dos doentes^{8,9}.

A expansão geográfica galopante, o potencial para desencadear formas de doença complicada e o facto de Portugal, país onde o vetor transmissor da doença se encontra estabelecido na Ilha da Madeira¹⁰, possuir tão íntimas relações com muitos dos países onde existe transmissão do vírus, coloca um desafio importante à comunidade médica do nosso país. O reconhecimento da importância desta nova doença de importação e a ideia de que, à semelhança do que aconteceu com o vírus do Dengue na Madeira, também o Zika possa circular de forma autóctone em Portugal são alertas a ser tidos em consideração.

/ Casos Clínicos

Os autores descrevem dois casos de infeção por vírus Zika, ambos importados do Brasil.

Caso 1 – Mulher de 62 anos, de nacionalidade brasileira, residente em Portugal há quinze anos, viajou para o Brasil para visitar amigos e familiares de 23 de outubro a 22 de novembro de 2015. Nesta viagem, permaneceu em dois estados brasileiros: Rio de Janeiro e Espírito Santo, sempre em ambiente urbano. Esta foi a segunda viagem da doente para o Brasil depois de emigrar para



Figura 4 – Caso 1 – Exantema morbiliforme.

Portugal, sendo que a primeira se realizou há 10 anos. Trata-se de uma senhora com antecedentes de lúpus eritematoso sistémico (sob cloroquina) e de cardiomiopatia dilatada, acompanhada em consulta de cardiologia.

No dia do regresso a Portugal, ainda durante a viagem, a doente desenvolve queixas de febre, acompanhada de calafrio, mialgias e artralgias ligeiras. No dia seguinte, nota aparecimento de exantema morbiliforme generalizado, com atingimento preferencial dos membros superiores (Figura 4) e inferiores e de sufusão conjuntival ligeira.

Manteve febre, com picos bidários de 38°C durante oito dias e o exantema manteve-se do segundo ao sexto dia de doença. Manteve queixas frustes de cansaço, mialgias e artralgias discretas na semana subsequente à resolução da febre, sem outra sintomatologia associada.

Laboratorialmente, não se verificou leucopenia ou trombocitopenia. Não ocorreu elevação da enzimatologia hepática. Do estudo serológico realizado, destaca-se, na serologia para arbovírus por imunofluorescência indireta, a deteção de IgG (título de 131 072) para Dengue e IgG para vírus Zika com título de 262 144 e IgM negativa. O estudo serológico para doença de Chagas foi negativo. A pesquisa de vírus Zika na urina por técnica de PCR obteve resultado positivo.

A doente recebeu terapêutica sintomática, tendo recuperado completamente e sem complicações no decurso da doença.

Caso 2 – Homem de 57 anos, de nacionalidade portuguesa, sem antecedentes patológicos relevantes, realizou viagem de turismo ao Brasil – Cidade do Rio de Janeiro, onde permaneceu durante 10 dias, tendo regressado a Portugal no dia 6 de dezembro de 2015.

Adoeceu no dia seguinte ao regresso, apresentando queixas de astenia e mialgias generalizadas. Referia ainda arrepios e tremores generalizados, mas não quantificou a temperatura. Negava artralgias, dor retro-ocular ou cefaleias. Refere manutenção da febre durante cinco dias e do exantema durante quatro.

Na avaliação laboratorial inicial, detetada trombocitopenia (126 G/L), sem leucopenia e sem alteração da enzimologia hepática. O estudo serológico revelou IgG e IgM negativa para todos os arbovírus numa primeira amostra e IgM no limiar da positividade para Dengue e Zika na segunda amostra, mantendo IgG negativa para ambos os vírus. A pesquisa de vírus do Dengue por PCR no sangue total foi negativa, mas a PCR para vírus Zika na urina foi positiva.

Recebeu apenas terapêutica sintomática e recuperou de forma integral das queixas apresentadas..

/ Discussão

No nosso tempo, encontramos cada vez mais vulneráveis à introdução e dispersão de novos agentes infecciosos. Muito à custa dos novos fluxos migratórios, da massificação das viagens e do estabelecimento de uma economia de mercado verdadeiramente global, que originam um fluxo de pessoas e bens com uma intensidade provavelmente nunca antes vista.

A globalização parece ser também uma das capacidades dos arbovírus e, em particular, aqueles transmitidos por mosquitos do género *Aedes*. Neste género, o mosquito urbano *Aedes aegypti* não é o único capaz de atuar como vetor transmissor de doença. Também outras espécies como o *Aedes albopictus* (presente em muitos dos países do sul Europeu), o *Aedes polynesiensis* e o *Aedes hensilli* (responsável pela transmissão do vírus Zika na ilha de Yap) possuem essa capacidade^{2,11}.

Aliás, o surto de Dengue na Ilha da Madeira¹² com início em outubro de 2012 é, de resto, ilustrativo desta situação de vulnerabilidade em que nos colocamos.

Quanto ao vírus Zika, a sua presença em solo europeu já se tem vindo a manifestar sob a forma de doença de importação. O primeiro caso a ser descrito foi o de um alemão após uma viagem recente à Tailândia¹³. Mais recentemente, também foi documentada infeção num viajante italiano regressado de Salvador da Baía, Brasil¹⁴ e num viajante finlandês após viagem às Maldivas¹⁵.

Os casos clínicos descritos neste artigo, ilustram isto mesmo e fazem parte dos prenúncios de uma nova patologia de importação que vai crescer entre nós, dada a expressão que a infeção por vírus

Zika alcançou no Brasil. Não apenas os emigrantes portugueses no Brasil, mas também os imigrantes brasileiros em Portugal e o elevado número de turistas que visitam aquele país (estamos em ano de jogos olímpicos) merecem, a partir de agora, que se considere esta hipótese diagnóstica.

Da análise filogenética do vírus Zika apuraram-se duas linhagens com origens geográficas diferentes, uma Africana e outra Asiática¹¹, havendo agora evidência crescente de que foi a linhagem Asiática aquela que se propagou inicialmente para a Micronésia, depois para a Polinésia e agora para as Américas. Aliás, o vírus Zika introduzido no Brasil pertence à linhagem asiática e não à africana como inicialmente se supunha. A teoria que ganha cada vez mais força é a da introdução daquele vírus no Brasil, não durante o Campeonato do Mundo que decorreu naquele país em 2014, mas sim através da participação, numa competição de canoagem em agosto daquele ano, de vários desportistas e respetivas comitivas oriundas de regiões onde era reconhecida a circulação do vírus Zika, nomeadamente a Polinésia Francesa, as Ilhas Cook e a Ilha da Páscoa¹⁶.

Em linha com o descrito atrás, após sequenciação parcial do gene NS5 do vírus detetado em ambos os doentes, pode constatar-se uma semelhança significativa com o vírus em circulação no Brasil e outras sequências virais classificadas como pertencentes à linhagem Asiática.

Do ponto de vista clínico, os casos descritos encontram-se em linha com o que se encontrava descrito até ao surto na Polinésia Francesa. Os casos esporádicos de doença conhecidos até 2007 e aqueles registados no surto desse ano em Yap (no qual se estima que aproximadamente 73% da população da ilha com mais de três anos de idade tenha sido infetada pelo vírus), em que a sintomatologia apresentada pelos doentes foi sempre de índole benigna, não se tendo registado hospitalizações, manifestações hemorrágicas ou casos de morte entre os acometidos¹⁷.

Todavia, assistimos hoje a um grande sobressalto em relação à eventual associação entre a infeção por Zika e casos de doença grave.

Estes relatos tiveram início no surto da Polinésia Francesa em 2013, no qual foram detetadas algumas complicações neurológicas⁶, e continuam-se agora no Brasil onde o aumento exponencial de casos de microcefalia contemporâneo com a epidemia de Zika⁷, deixa muitas questões por responder. Até agora, não se conhecia qualquer relação entre os flavivírus e a indução de malformações fetais. Os dados oficiais do Ministério da Saúde brasileiro apontavam para uma taxa de incidência anual de microcefalia de 5,7 por 100 000 nados vivos em 2014. No ano passado, esta taxa situava-se nos 99,7 casos de microcefalia por 100 000 nascimentos. E os municípios onde este aumento mais se tem sentido são, de facto, os mesmos em que o Zika tem tido maior expressão – Recife e Salvador da Baía. Um dado curioso é que as mães das crianças muitas vezes não manifestam sintomas

compatíveis com infeção prévia¹⁸. Além dos casos de microcefalia, emergem agora também relatos de outras complicações associadas à infeção por vírus Zika, nomeadamente a deteção de calcificações cerebrais e a presença de lesões oculares, nomeadamente a nível da mácula, com aumento da pigmentação e perda do reflexo foveal¹⁹.

Outro dado interessante resulta do facto de os casos graves de doença estarem associados à circulação da linhagem asiática e a alterações estruturais a nível das proteínas do envelope viral à semelhança do que sucedeu com outros arbovírus, nomeadamente o vírus do Nilo Ocidental e o vírus Kunjin²⁰.

A trombocitopenia apresentada pelo doente do sexo masculino, bem como os dados serológicos iniciais, poderiam fazer pensar na presença do vírus do Dengue, mas essa hipótese foi posteriormente descartada através de testes de biologia molecular. Aliás, a deteção inicial de IgM positiva para Dengue é comum nos casos de infeção por Zika¹⁷.

Uma das dificuldades do diagnóstico serológico, além do facto de ser mais demorado e muitas vezes retrospectivo, são reações cruzadas entre os flavivírus. Contudo, não são de esperar reações cruzadas com outros vírus, nomeadamente com os alfavírus, dos quais faz parte o vírus Chikungunya. A deteção de anticorpos por métodos ELISA ou IFA poderá depois ser confirmada através da deteção de anticorpos neutralizantes¹¹.

A análise da resposta serológica dos doentes apresentados é ilustrativa de duas particularidades relevantes. No primeiro caso, a presença de uma IgG fortemente positiva para Dengue na primeira amostra revela um provável contacto com este vírus no passado e a magnitude da resposta imunitária estabelecida após um contacto com um vírus semelhante. No segundo caso, a ausência de IgG para Arbovírus não é estranha num indivíduo sem exposição prévia a arbovírus, mas a deteção simultânea de IgM para Dengue e Zika vai ao encontro do referido atrás em relação à resposta serológica inicial.

A forma mais rápida de diagnóstico dos arbovírus é através de técnicas de biologia molecular. Porém, o curto intervalo de tempo em que os vírus se encontram no sangue e na urina faz com que um elevado índice de suspeição seja determinante na abordagem destes casos.

À semelhança de outras arboviroses, teoricamente, é possível a aquisição da infeção através de hemoderivados, mas até agora nenhum caso de doença conhecido teve esta origem²¹. Igualmente reconhecido era o risco de transmissão perinatal a crianças filhas de mães virémicas no momento do parto²². Têm também surgido relatos de transmissão da doença por via sexual^{23,24}.

O manejo destes doentes passa apenas por terapêutica sintomática e medidas de suporte. No campo da prevenção, não existem métodos disponíveis para imunização passiva ou de quimioprofilaxia. Assim sendo, é de superior importância a adoção de medidas de proteção individual contra a picada de mosquitos durante todo o dia, no que se refere ao uso de roupas adequadas e à aplicação de repelente, bem como o desenvolvimento de esforços a nível das comunidades e das autoridades oficiais dos países envolvidos para controlo do vetor e dos seus criadouros. É de referir que os mosquitos vetores de Zika, Dengue e Chikungunya estão ativos durante todo o dia, por oposição a mosquitos do género *Culex*, transmissores do vírus do Nilo Ocidental, preferencialmente ativos ao amanhecer e anoitecer.

Em suma, os casos apresentados ilustram uma realidade emergente no contexto da Medicina do Viajante. Em todo o caso, e atendendo às determinantes geográficas referidas (nomeadamente a presença de epidemias declaradas no Brasil e em Cabo Verde), ao facto de estarmos inseridos numa região temperada do globo e conhecendo a distribuição do vetor competente, não é demasiado alarmista considerar que a transmissão autóctone de vírus Zika na Europa poderá vir a suceder.

/ Bibliografia

- Dick GW, Kitchen SF, Haddock AJ. Zika virus. I. Isolations and serological specificity. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 1952;46(5):509–520.
- Gatherer D, Kohl A. Zika virus: A previously slow pandemic spreads rapidly through the Americas. *J Gen Virol.* Epub 2015 December 18. doi: 10.1099/jgv.0.000381.
- World Health Organization. Zika virus outbreaks in the Americas. *Weekly Epidemiological Record.* 2015;90(45):609–10.
- Attar N. ZIKA virus circulates in new regions. *Nat Rev Microbiol.* 2016; 14, 62.
- Fauci A, Morens D. Zika Virus in the Americas – Yet Another Arbovirus Threat. *N Engl J Med.* Epub 2016 January 13. DOI: 10.1056/NEJMp1600297.
- Oehler E, Watrin L, Larre P, Leparc-Goffart I, Lastère S, Valour F et al. Zika virus infection complicated by Guillain-Barré syndrome – case report, French Polynesia, December 2013. *Euro Surveill.* 2014;19(9):pii=20720.
- European Centre for Disease Prevention and Control. Rapid risk assessment: Zika virus epidemic in the Americas: potential association with microcephaly and Guillain-Barré syndrome – 10 December 2015. Stockholm: ECDC; 2015.
- Ministério da Saúde (Brasil). Informe epidemiológico nº 08 – semana epidemiológica 01/2016 (03 a 09/01/2016). Monitoramento dos casos de microcefalias no Brasil.
- Camacho E, Paternina-Gomez M, Blanco PJ, Osorio JE, Aliota MT. Detection of autochthonous Zika virus transmission in Sincelejo, Colombia [letter]. *Emerg Infect Dis.* 2016 May [date cited]. <http://dx.doi.org/10.3201/eid2205.160023>.
- Osório H, Amaro F, Zé-Zé L, Pardal S, Mendes L, Ventim R et al. Mosquito species distribution in mainland Portugal 2005–2008. *J Am Mosq Control Assoc.* 2010;28;187–193.

11. Iloos S, Mallet HP, Goffart I, Gauthier V, Cardoso T, Herida M. Current Zika virus epidemiology and recent epidemics. *Med Mal Infect.* 2014; 44:302–307.
12. European Centre for Disease Prevention and Control. Dengue outbreak in Madeira, Portugal, March 2013. Stockholm: ECDC; 2014.
13. Tappe D, Rissland J, Gabriel M, Emmerich P, Günther S, Held G et al. First case of laboratory-confirmed Zika virus infection imported into Europe, November 2013. *Euro Surveill.* 2014;19(4):pii=20685.
14. Zammarchi L, Tappe D, Fortuna C, Remoli ME, Günther S, Venturi G, et al. Zika virus infection in a traveller returning to Europe from Brazil, March 2015. *Euro Surveill.* 2015;20(23):pii=21153.
15. Korhonen E, Huhtamo E, Smura T, Kallio-Kokko H, Raassina M, Vapalahti O. Zika virus infection in a traveller returning from the Maldives, June 2015. *Euro Surveill.* 2016;21(2):pii=30107.
16. Musso D. Zika Virus Transmission from French Polynesia to Brazil. *Emerg Infect Dis.* 2015; 21(10):1887.
17. Duffy M, Chen T, Hancock T, Powers M, Kool L, Lanciotti S, et al. Zika virus outbreak on Yap Island, Federated States of Micronesia. *N Engl J Med.* 2009; 360: 2536–43.
18. Dyer O. Zika virus spreads across Americas as concerns mount over birth defects. *BMJ* 2015; 351:h6983.
19. Ventura C, Maia M, Bravo-Filho V, Góis A, Belfort Jr R. Zika virus in Brazil and macular atrophy in a child with microcephaly. *The Lancet* 2016; 387:228.
20. Lanciotti R, Kosoy O, Laven J, Velez J, Lambert A, Johnson A et al. Genetic and Serologic Properties of Zika Virus Associated with an Epidemic, Yap State, Micronesia, 2007. *Emerg Infect Dis.* 2008; 14(8):1232–39.
21. Musso D, Nhan T, Robin E, Roche C, Bierlaire D, Zizou K, et al. Potential for Zika virus transmission through blood transfusion demonstrated during an outbreak in French Polynesia, November 2013 to February 2014. *Euro Surveill.* 2014;19:20771.
22. Besnard M, Lastère S, Teissier A, Cao-Lormeau VM, Musso D. Evidence of perinatal transmission of Zika virus, French Polynesia, December 2013 and February 2014. *Euro Surveill.* 2014;19(13):pii=20751.
23. Musso D, Roche C, Robin E, Nhan T, Teissier A, Cao-Lormeau V. Potential sexual transmission of Zika virus. *Emerg Infect Dis.* 2015;21:359–361.
24. Foy BD, Kobylinski KC, Foy JLC, Blitvich BJ, Travassos da Rosa A, Haddock AD et al. Probable non-vector-borne transmission of Zika virus, Colorado, USA. *Emerg Infect Dis.* 2011; 17(5): 880–882.