

UNIVERSIDADE FEDERAL DA PARAÍBA

CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE

DEPARTAMENTO DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

BACHARELADO EM FARMÁCIA

TRABALHO DE CONCLUSÃO DE CURSO

Thyago Fernandes dos Santos

A FACE DAS PESQUISAS SOBRE O ZIKA VÍRUS

JOÃO PESSOA – PB

2017

Thyago Fernandes dos Santos

A FACE DAS PESQUISAS SOBRE O ZIKA VÍRUS

Trabalho de conclusão de curso apresentado ao curso de Farmácia da Universidade Federal da Paraíba como requisito parcial para a obtenção do título de bacharel em Farmácia.

Orientador: Prof. Dr. Robson Cavalcante Veras

JOÃO PESSOA – PB

2017

S237f Santos, Thyago Fernandes dos.

A Face das pesquisas sobre o *zika vírus* / Thyago Fernandes dos Santos. - -
João Pessoa, 2017.

62f.: il. -

Orientador: Robson Cavalcante Veras.
Monografia (Graduação) – UFPB/CCS.

1. Zika vírus. 2. Microcefalia. 3. Diagnóstico. 4. Tratamento.

BS/CCS/UFPB

CDU: 578.89:57S.771(043.2)

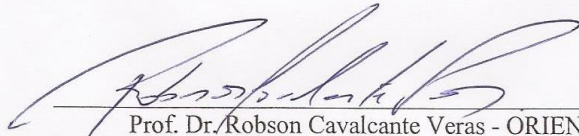
THYAGO FERNANDES DOS SANTOS

A face das pesquisas sobre o Zika vírus

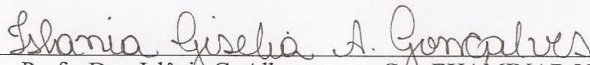
Trabalho de conclusão de curso de graduação apresentado ao Departamento de Ciências Farmacêuticas da Universidade Federal da Paraíba como requisito para a obtenção do título de Bacharel em Farmácia.

Aprovado em: 15 de MAIO de 2017

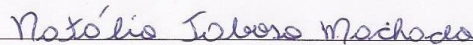
BANCA EXAMINADORA



Prof. Dr. Robson Cavalcante Veras - ORIENTADOR
Universidade Federal da Paraíba - UFPB



Profa. Dra. Islânia G. Albuquerque G. - EXAMINADORA
Universidade Federal da Paraíba - UFPB



Profa. Dra. Natália Tabosa Machado - EXAMINADORA
Instituto de Educação Superior da Paraíba - IESP

AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente a Deus por todo o direcionamento, amparo e conquistas que ele vem me proporcionando. Sou grato a todos os erros e acertos, os obstáculos da vida têm sempre um propósito e servem para modelar nosso caráter e construir nossos alicerces.

Agradeço aos meus pais, Bonifácio e Maria de Fátima. Meu pai, por ser sempre um grande exemplo de homem e o principal incentivador do meus estudos e sucesso. À minha mãe, que eu carrego sempre em meu coração, sendo a pessoa mais determinante na minha formação como farmacêutico. Amo vocês.

Agradeço à minha namorada, Layanne. Esta foi crucial durante a minha formação acadêmica e pessoal, a pessoa mais presente em minha vida nos últimos anos. Sua contribuição foi imensurável, sempre me incentivando e ajudando em todos os sentidos. Te amo.

À minha família, em especial à minha irmã Verônica, minhas tias Francisca, Núbia e Dode e minha prima Aninha. Cada um de vocês contribuiu do seu jeito para eu chegar até aqui. Obrigado.

Aos meus amigos Arthur, Emmanuel, Felipe, Jonh, Kauê, Nelson, Pedro, Ricardo, Rossana, Thaís, Venâncio, que me ajudaram durante a graduação e tornaram a caminhada prazerosa, compartilhando momentos e alegrias durante o curso.

Ao professor Robson Veras, que me orientou na etapa final de curso, proporcionando conhecimento ao longo de toda graduação, sendo indispensável na minha formação acadêmica.

À Universidade Federal da Paraíba, que possibilitou a minha formação como farmacêutico e abriu as portas para o futuro.

“Acima de mim tem muita gente; eu gosto de olhar para cima; eu gosto quando vejo um homem mais culto do que eu; um homem melhor do que eu moralmente. Todas as boas qualidades devem ser amadas, porque amando-as você incorpora um pouco delas. ”

Olavo de Carvalho

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Floresta africana Zika, Uganda	15
Figura 2 – (A) <i>Aedes albopictus</i> ; (B) <i>Aedes aegypti</i>	16
Figura 3 – Morfologia e estrutura genômica do ZIKV	27
Figura 4 – Ciclo de transmissão do ZIKV: (A) migração de <i>Aedes</i> infectado para zona urbana; (B) Invasão humana das florestas e contágio por ZIKV	30
Figura 5 – Estados brasileiros com confirmação laboratorial do ZIKV. Brasil, 2016..	34
Figura 6 – Disseminação mundial do ZIKV	34
Figura 7 – Relação do ZIKV no desenvolvimento neurológico	37
Figura 8 – Distribuição de casos confirmados de microcefalia no Brasil até março de 2016	38
Figura 9 – Infecções por ZIKV e casos de SGB na Polinésia Francesa.....	41
Figura 10 – Algoritmo de testes para detecção de arbovírus	44
Figura 11 – Representação da carga viral (ZIKV) nos períodos pós-infecção	46
Figura 12 – Períodos de detecção do ZIKV em diferentes amostras através de técnicas distintas	47
Figura 13 – Sorologia <i>versus</i> PCR.....	48
Figura 14 – Quantificação de caspase-3 em células não infectadas e infectadas com ZIKV.....	50

LISTA DE QUADROS

Quadro 1 – Linha do tempo do ZIKV.....	33
--	----

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

C	Capsídeo proteico
CDC	Central for Disease Control and Prevention
CHIKV	Vírus da chikungunya
CPN	Células progenitoras neurais
CPNh	Células progenitoras neurais humanas
cRNA	RNA complementar
CTPi	Célula-tronco pluripotente induzida
DC-SIGN non-integrin	Dendritic cell-specific intercelular adhesion molecule-3-grabbing
DENV	Vírus da dengue
dsRNA	RNA de fita dupla
DVE	Doenças virais emergentes
E	Envelope glicoproteico
ELISA	Enzyme-linked Immunosorbent Assay
EUA	Estados Unidos da América
FDA	Food and Drug Administration
GEI	Genes estimulados por IFN
IEC	Instituto Evandro Chagas
IFN	Interferon
IgG	Imunoglobulina G
IgM	Imunoglobulina M
IGIV	Imunoglobulina intravenosa
ISG15	Interferon-stimulated gene 15

JEV	Vírus da encefalite japonesa
MDA5	Melanoma Differentiation-Associated protein 5
nm	nanômetro
NS1	Non-structural protein 1
NS2a	Non-structural protein 2a
NS2b	Non-structural protein 2b
NS3	Non-structural protein 3
NS4a	Non-structural protein 4a
NS4b	Non-structural protein 4b
NS5	Non-structural protein 5
OAS2	2'-5'-oligoadenylate synthetase 2
OC	Organoides cerebrais
OMS	Organização Mundial da Saúde
PCR	Polymerase Chain Reaction
preM	Pré-membrana proteica
PRNT	Neutralização por redução de placa
qPCR	Quantitative Polymerase Chain Reaction
RIG-I	Retinoic acid-inducible gene I
RT-PCR	Real-Time-Polymerase Chain Reaction
SGB	Síndrome de Guillain-Barré
SHH	Sonic hedgehog
SNC	Sistema Nervoso Central
TAM	Tyro3, AXL e Mer
TIM-1	T-cell/transmembrane, immunoglobulin e mucin

TLR3	Tool-like receptor 3
TPH	Trofoblasto primário humano
VHC	Vírus da hepatite C
WNV	Vírus do Oeste do Nilo
YFV	Vírus da febre amarela
ZIKV	Zika vírus
μM	Micromolar

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	15
2. OBJETIVOS	19
2.1 OBJETIVO GERAL	19
2.2 OBJETIVO ESPECÍFICO	19
3. METODOLOGIA	20
3.1 LEVANTAMENTO DOS DADOS	20
3.2 AMOSTRA	20
3.3 ANÁLISE DOS DADOS	20
4. FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA	22
4.1 DISSEMINAÇÃO MUNDIAL DO ZIKA VÍRUS	22
4.2 ESTRUTURA DO ZIKA VÍRUS	24
4.3 TRANSMISSÃO DO ZIKA VÍRUS	28
4.4 VIRULÊNCIA DO ZIKA VÍRUS E SISTEMA IMUNOLÓGICO	31
4.5 ZIKA VÍRUS E O DESENVOLVIMENTO DE NEONATOS	35
4.6 ZIKA VÍRUS E A RELAÇÃO COM A SÍNDROME DE GUILLAIN-BARRÉ	40
4.7 DIAGNÓSTICO LABORATORIAL DO ZIKV	42
4.7.1 Diagnóstico sorológico do ZIKV	45
4.7.2 Diagnóstico molecular do ZIKV	46
4.8 TRATAMENTO E VACINA CONTRA O ZIKA VÍRUS	49
5. CONSIDERAÇÕES FINAIS	53
6. REFERÊNCIAS	56

RESUMO

O zika vírus (ZIKV) foi descoberto em 1947 e permaneceu 70 anos sem apresentar reais riscos à saúde da população. Após o surto ocorrido no ano de 2007 em Yap, Micronésia, o vírus demonstrou sua capacidade de disseminação intercontinental atingindo um maior número de pessoas. O ZIKV pode ser transmitido para o homem durante a hematofagia do mosquito *Aedes aegypti* e, assim, replicar-se rapidamente, aumentando a carga viral, espalhando-se para outros órgãos tais como músculos e cérebro. A síndrome de Guillain-Barré e a microcefalia representam as principais consequências da infecção por ZIKV. O presente trabalho teve como objetivo realizar um levantamento bibliográfico relacionando a história e disseminação mundial do ZIKV, bem como os métodos de diagnóstico, tratamento e as consequências que o vírus pode causar. A busca do tema foi realizada via internet através dos bancos de dados *Medline/PubMed* e *Science Direct*, selecionando ao todo 85 trabalhos, apresentando-se com artigos científicos sobre o ZIKV publicadas entre 1954 e 2017, com caráter de uma revisão bibliográfica cronológica. As informações sobre o presente trabalho foram coletadas desde o início de abril de 2016, estendendo-se até o término do trabalho. Os dados obtidos permitiram inferir que o Brasil possui características preocupantes em se tratando do Zika, como ambiente adequado para a propagação do vetor. O diagnóstico para a infecção por ZIKV pode ser realizado por método sorológico ou molecular, sendo o tratamento atual apenas sintomatológico e ainda não havendo vacina contra o vírus. As pesquisas acerca do ZIKV estão avançando e visam elucidar todos os mecanismos pelos quais este flavivírus promove a infecção no homem, objetivando desenvolver um tratamento e vacinas adequadas.

Palavras-chave: Zika vírus, microcefalia, diagnóstico, tratamento.

ABSTRACT

The zika virus (ZIKV) was discovered in 1947 and remained 70 years without generating real health risks to the population. After the 2007 outbreak in Yap, Micronesia, the virus showed its ability to spread over long distances and reach a larger number of people. ZIKV can be transmitted to humans during the hematophagy of the *Aedes aegypti* mosquito and thus replicate rapidly, increasing viral load and spreading to other organs such as muscles and the brain. It remains unknown why the virus did not trigger an attack on adult neural cells. The main consequences of ZIKV infection are Guillain-Barré syndrome and, in the case of gestation, the risk of fetuses with compromised neurological development, directly associated with microcephaly. The present work aims to perform a bibliographic survey relating from the history and worldwide dissemination of ZIKV, as well as the diagnosis, treatment and consequences that the virus can cause. The search for the theme was carried out via the Internet through the Medline / PubMed and Science Direct databases, selecting 85 papers, mostly with scientific research on the ZIKV published between 1954 and 2017, as a chronological bibliographical review. The information about the present work was collected from the beginning of April 2016, extending until the end of the work. The present review allowed us to infer that Brazil has worrying characteristics regarding Zika, as an adequate environment for vector propagation. The current treatment for ZIKV is symptomatic only. Research on ZIKV is advancing in order to elucidate all mechanisms by which the virus promotes infection in man, aiming to develop a treatment and suitable vaccines.

Key words: Zika virus, microcephaly, diagnosis, treatment.

1. INTRODUÇÃO

A epidemia global atribuída ao vírus da Zika tem mobilizado com maior atenção equipes de saúde e grupos acadêmicos desde o ano 2014, tornando-se um assunto prioritário relacionado à saúde humana. Dentre as preocupações mais emergentes, destaca-se o envolvimento do Zika vírus (ZIKV) no desenvolvimento neurológico de recém-nascidos, comprometendo a saúde plena da nova geração, bem como a relação com a Síndrome de Guillain-Barré (SGB), a qual afeta diretamente a qualidade de vida dos indivíduos acometidos.

O ZIKV teve seu primeiro aparecimento em 1947 na floresta da Zika, localizada próxima a Entebbe, antiga capital da Uganda (figura 1). O ZIKV é um arbovírus transmitido pelos mosquitos *Aedes albopictus* e *Aedes aegypti* (figura 2), sendo esta última espécie a mais frequente na transmissão em humanos.

Figura 1 – Floresta africana Zika, Uganda



Fonte: <http://images.medicaldaily.com>

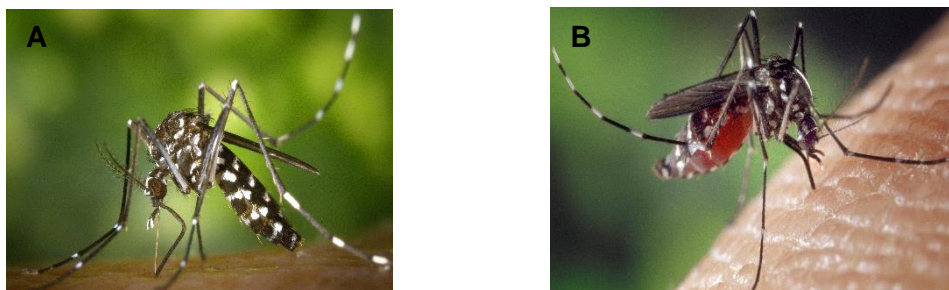
A descoberta inicial do vírus ocorreu de forma acidental durante as pesquisas sobre a febre amarela, enfermidade a qual o agente etiológico – vírus da febre amarela (YFV) – é um vírus pertencente à mesma família do ZIKV, *Flaviviridae* (DICK; KITCHEN; HADDOW, 1952). A febre amarela teve origem na África, disseminando-se para a América do Sul através do transporte de escravos, no século XVII. Nos séculos XVIII e XIX a doença infecciosa causada pelo YFV foi considerada como uma das mais perigosas e mortais. Em 1927 o YFV foi o primeiro vírus a ser isolado de um

humano (LINDENBACH; RICE, 2007). A febre amarela foi considerada uma pandemia que provocou a morte de milhares de pessoas, como a epidemia ocorrida em 1793 na Filadélfia, capital dos Estados Unidos (EUA) na época, resultando na morte de aproximadamente 9% da população local (KOLSKY, 2009). O potencial mortal do YFV nesta época impulsionou o aprofundamento das pesquisas relacionadas a este vírus, culminando na eventual descoberta do ZIKV.

Durante as pesquisas sobre a febre amarela foi descoberto o ZIKV no sangue de um macaco do gênero *Rhesus* com estado febril que habitava a floresta Zika. Há uma zona da floresta que é propriedade do Instituto de pesquisa de vírus de Uganda, área onde ocorreu a descoberta do ZIKV. Desde então, vários surtos epizooticos e pequenas epidemias têm afetado regiões da África e Ásia (HAYES, 2009). MacNamara relatou que o primeiro caso de um indivíduo infectado com ZIKV ocorreu em 1952, durante um surto de icterícia na Nigéria, pensando estar associado à febre amarela, porém, apresentando um aumento na titulação de anticorpos contra ZIKV no soro de três pacientes enfermos (MACNAMARA, 1954). Ainda no mesmo ano, segundo Dick e MacNamara, pesquisas sorológicas já identificavam a presença do ZIKV em indivíduos dos países Uganda e Nigéria, sem sintomatologia clínica prévia.

Foi possível o isolamento do vírus a partir do mosquito *Aedes africanus*, sem possuir nenhuma associação com doença no homem. Vários arbovírus foram isolados de mosquitos coletados na floresta Zika, incluindo o ZIKV (HADDOW et al., 1964). A coleta de mosquitos da floresta foi interrompida no início dos anos 70, sendo estacionada a atualização da coleção de mosquitos durante 40 anos.

Figura 2 – (A) *Aedes albopictus*; (B) *Aedes aegypti*



Fonte: <http://www.insectshield.com>

Em 2007 um surto provocado pelo ZIKV na ilha de Yap, Micronésia, chamou atenção por esta ocorrência ter sido numa região remota do Pacífico, fora dos

continentes África e Ásia, e por apresentar o maior surto do vírus até então, sendo caracterizado pelos sintomas marcantes, como exantema e dores articulares. A associação do ZIKV com a SGB ocorreu durante o surto de 2013-2014, na Polinésia Francesa.

No segundo semestre de 2014 houve o início de um surto de febre no Brasil, sobretudo no Nordeste, que logo foi relacionado com o ZIKV (LUZ; IGOR; VIEIRA, 2015). A síndrome da Zika apresenta características clínicas inespecíficas e, por essa razão, pode ser confundida com outras doenças febris, tais como dengue e chikungunya. Os aspectos clínicos apresentados somados ao fato de parte dos pacientes apresentarem sintomas leves e não procurarem atendimento médico, em conjunto à carência de testes diagnósticos específicos nas unidades hospitalares, contribui para a subnotificação dos casos e desconhecimento dos reais dados de incidência e prevalência do ZIKV (ZANLUCA et al., 2015). A síndrome da Zika se manifesta de forma assintomática em aproximadamente 70-80% dos indivíduos infectados com o vírus. Por outro lado, uma minoria da população infectada com o ZIKV desenvolve sinais clínicos de uma infecção por arbovírus, como rash cutâneo, dores de cabeça, mialgia, dores nas articulações e conjuntivite (SIMONIN et al., 2016). Devido às similaridades entre os vírus da família *Flaviviridae*, deve-se considerar a possibilidade de reação cruzada com outros flavivírus nos testes sorológicos, como o vírus da dengue (DENV) e o vírus da chikungunya (CHIKV), superestimando as estimativas epidemiológicas do ZIKV (LUZ; IGOR; VIEIRA, 2015).

Logo, passou-se a investigar as formas de disseminação, transmissão e diagnóstico do ZIKV, verificando que o mesmo pode ser encontrado na saliva (MUSSO et al., 2015a) e na urina (GOURINAT et al., 2015), podendo ser potencialmente veiculado e infectar uma ampla quantidade de pessoas. Adicionalmente, outros estudos apontaram os riscos de transmissão através da relação sexual (MUSSO et al., 2015b). A evolução genética do vírus apresentou-se muito rápida, onde comparações entre as cepas provenientes da África e Ásia com as presentes nas Américas mostraram um diferente perfil, podendo estar associado ao potencial patogênico que o ZIKV adquiriu, tornando o homem vulnerável ao vírus (ENFISSI et al., 2016).

A hipótese de que o vírus estava relacionado com o desenvolvimento de neonatos foi questionada após a detecção do aumento inesperado do número de

casos de microcefalia, inicialmente em Pernambuco e posteriormente em outros estados da região Nordeste do Brasil, a partir de outubro de 2015 (SECRETÁRIA DE VIGILÂNCIA EM SAÚDE, 2015). Vários estudos foram conduzidos com o propósito de investigar tal envolvimento do vírus no desenvolvimento fetal, sendo recentemente apontado que as células progenitoras de neurônios (CPN) são os principais alvos do ZIKV e que a infecção por este vírus inibe a proliferação celular e diferenciação (HOFER, 2016), causando morte celular e conseqüentemente má formação do tecido nervoso do recém-nascido. A pandemia do ZIKV tem afetado diretamente a saúde da população, desde a qualidade de vida de adultos até ao nascimento de bebês saudáveis (TORJESEN, 2016) bem como relacionada com a SGB (GOURINAT et al., 2015), sendo estas as duas complicações causadas pelo ZIKV (ATIF et al., 2016).

Após a declaração da Organização Mundial da Saúde (OMS) apontando o ZIKV como um problema de saúde global, um rápido progresso tem sido feito para entender sua patogênese e desenvolver modelos humanos *in vitro* e modelos animais *in vivo*, para assim estabelecer protocolos de tratamento, desenvolvimento de vacinas e prevenção da síndrome atribuída ao ZIKV (WU et al., 2016).

2. OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO GERAL

Realizar um levantamento bibliográfico e trazer informações sobre o Zika vírus, desde o seu primeiro aparecimento até a sua evolução como um perigoso patógeno para a população mundial, contribuindo assim para a construção de conhecimento sobre este vírus e estratégias para contenção do mesmo.

2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Relatar os principais marcos históricos do ZIKV
- Realizar uma revisão bibliográfica comparativa sobre publicações anteriores ao envolvimento do ZIKV com os quadros patológicos no homem com as publicações atuais
 - Apontar as principais pesquisas atuais sobre a biologia do ZIKV e seu papel na queda de qualidade de vida da população humana
 - Evidenciar a relação do ZIKV com as alterações nos neonatos e a síndrome de Guillain-Barré
 - Apontar as perspectivas futuras das pesquisas sobre o ZIKV

3. METODOLOGIA

O presente trabalho trata-se de uma pesquisa bibliográfica sobre o Zika vírus e os correlatos de suas consequências, sendo abordados artigos científicos relacionados ao assunto, focando as pesquisas pontuais que estão sendo desenvolvidas acerca deste vírus.

3.1 LEVANTAMENTO DOS DADOS

. A busca do tema foi realizada via internet através dos bancos de dados Medline/PubMed e Science Direct, bem como do portal de busca Google acadêmico, apresentando-se majoritariamente com pesquisas científicas sobre o ZIKV publicados entre 1954 e 2017, com caráter de uma revisão bibliográfica cronológica. Os descritores empregados para a busca dos artigos foram: Zika vírus, patogenia em humanos por Zika vírus, história do Zika vírus, flavivírus, microcefalia, Síndrome de Guillain-Barré.

3.2 AMOSTRA

Foram selecionados ao todo 85 artigos científicos a partir da variável de interesse.

3.3 ANÁLISE DOS DADOS

As informações sobre o presente trabalho foram coletadas desde abril de 2016, estendendo-se até o término do trabalho. Após a coleta, foi realizada toda a leitura do material e as principais informações foram compiladas. Posteriormente, realizou-se uma análise descritiva para estabelecer uma compreensão e construir o conhecimento sobre o tema pesquisado. Os artigos foram selecionados com o objetivo de auxiliar o entendimento do ZIKV e relação com as patologias presentes atualmente,

estando inclusos trabalhos pioneiros acerca deste vírus e artigos que apontam a mudança de perfil do vírus, tornando-se patogênico ao ser humano, bem como a sua relação com a microcefalia e Síndrome de Guillain-Barré.

As considerações e as perspectivas futuras são mostradas conforme o andamento atual das pesquisas relacionadas ao ZIKV, apontando as tendências e os passos subsequentes a serem seguidos a respeito do vírus.

4. FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

4.1 DISSEMINAÇÃO MUNDIAL DO ZIKA VÍRUS

Em 1952, na Nigéria, o ZIKV foi primeiramente relacionado com um quadro patológico no ser humano, sendo identificado a infecção viral em três pacientes enfermos (CENTERS FOR DISEASE CONTROL, 2016), no qual os mesmos apresentavam sintomas inespecíficos como qualquer virose, de forma leve a moderada. Um estudo sorológico envolvendo moradores de diversas áreas de Uganda revelou a prevalência de 6,1% para a presença de anticorpos contra o ZIKV, sugerindo que a infecção pelo vírus era frequente (DICK; KITCHEN; HADDOW, 1952). A sorologia indicou um alto grau de distribuição geográfica da infecção humana por ZIKV, estendendo-se para o Egito, leste africano, Nigéria, Índia, Tailândia, Vietnã, Filipinas e Malásia (CENTERS FOR DISEASE CONTROL, 2016). Após esses relatos, o vírus permaneceu décadas sem evidencia ou qualquer relação com patologias no homem.

Em Senegal, o ZIKV foi inicialmente isolado do mosquito *Aedes luteocephalus* coletado em 1968 na floresta de Saboya, localizada a aproximadamente 200 km da capital Dakar (CORNET et al., 1979). Um ano após, o vírus foi isolado dos mosquitos *Aedes luteocephalus*, *Aedes furcifer-taylori* e *An. Gambiae*, sendo também isolado de humanos na Reserva da Bandia, próxima a Dakar. Na região sudeste do Senegal, mais de 400 cepas do ZIKV foram isoladas de mosquitos, a maioria do *Aedes africanus*, *Aedes luteocephalus*, *Aedes furcifer* e *Aedes taylori*. Foram detectadas infecções em sete humanos e dois primatas, *Chlorocebus sabaeus* e *Erythrocebus patas* (DIALLO et al., 2014). Estudos sorológicos realizados na mesma região em 1988 e 1990, mostraram que 10,1 e 2,8% dos humanos, respectivamente, apresentavam anticorpos IgM contra o ZIKV (MONLUN et al., 1993).

As infecções por ZIKV em humanos permaneceram esporádicas e leves até o ano de 2007, quando um surto foi registrado no estado Yap, Micronésia. No início, foi pensado que o surto teria sido provocado pelo DENV, porém, com o avanço de técnicas imunológicas e análises moleculares, como a reação em cadeia da polimerase (PCR, do inglês *Polymerase Chain Reaction*), foi possível confirmar que

mais de 90% das amostras do surto da Micronésia foram provocadas pelo ZIKV (LANCIOTTI et al., 2008).

Evidências apontaram que a chegada do ZIKV no Brasil ocorreu durante a Copa do Mundo de 2014 através da maciça entrada de estrangeiros que chegaram no país nesta época (SALVADOR; FUJITA, 2016). A infecção por ZIKV disseminou-se rapidamente pelas Américas após o surto ocorrido no Brasil. Cerca de 31 países e territórios nas Américas do Norte e Sul relataram a ocorrência do flavivírus (HEUKELBACH et al., 2016), sendo totalizados aproximadamente 60 países com a transmissão ativa do ZIKV até o ano de 2016 (XU et al., 2016).

4.2 ESTRUTURA DO ZIKA VÍRUS

O ZIKV pertence à família *Flaviviridae* (do latim, *flavus*: amarelo, associado ao vírus modelo, vírus da febre amarela) que engloba cerca de 70 espécies, com aproximadamente 40 patogênicas, a qual também está o DENV, o vírus do oeste do Nilo (WNV), o vírus da encefalite japonesa (JEV) e o YFV, compartilhando entre si características estruturais. Curiosamente, os outros flavivírus, como o DENV, o qual é endêmico no Brasil e bem mais recorrente no país, não estão associados com a microcefalia ou outras desordens congênitas, sugerindo que o ZIKV exibe um mecanismo exclusivo para direcionar a infecção e/ou ultrapassar a barreira placentária e atingir o feto, causando danos a órgãos específicos (BAYER et al., 2016).

Os Flavivírus são envelopados, pequenos e esféricos, com tamanho aproximado de 50 nanômetros (nm) e possuindo em seu interior um RNA de fita simples formado em média por 11.000 bases, sendo o genoma linear e não segmentado que codificam dez genes. Três desses genes codificam proteínas estruturais: O capsídeo proteico (C), que apresenta formato icosaédrico, a pré-membrana (preM) e o envelope (E) glicoproteico esférico (cerca de 500 aminoácidos). A superfície do vírus contém as proteínas virais M e E, sendo esta última presente no envelope e representando o maior componente antigênico do vírus, responsável por mediar a ligação e fusão durante a entrada do vírus na célula hospedeira. A proteína M, produzida durante a maturação do vírus na via secretória, é um pequeno fragmento proteolítico da proteína precursora preM (LINDENBACH; RICE, 2007). O processo de maturação dos flavivírus é dirigido pela clivagem proteolítica de preM, transformando o vírus inerte em partículas infecciosas. Outros sete genes são responsáveis por codificar proteínas não estruturais envolvidas na replicação, montagem e inibição do sistema imune inato em resposta à infecção. Os vírions maduros contém duas proteínas de superfície (M e E), enquanto os vírions imaturos contém uma membrana proteica precursora. Sete proteínas não estruturais são codificadas: NS1, NS2a, NS2b, NS3, NS4a, NS4b e NS5, sendo esta última formada por dois domínios distintos, um N-terminal (metiltransferase) e outro C-terminal RNA polimerase RNA-dependente que são necessários para o regulamento e a síntese do RNA viral, respectivamente (CHAMBERS et al., 1990). A proteína NS5 é responsável por iniciar a replicação do genoma viral de flavivírus e representa um dos focos de pesquisa

acerca do ZIKV, sobretudo no que diz respeito aos alvos de tratamento contra o vírus (COUTARD et al., 2016).

No seu ciclo de vida, os flavivírus existem em três principais estados, conhecidos como *imaturado*, *maduro* e *fusogênico*. No estado imaturado, os vírions apresentam-se não infectantes; no estado maduro infectantes e, no estado fusogênico, encontram-se ligados às membranas do hospedeiro (LINDENBACH; RICE, 2007). O vírus penetra nas células através dos receptores TAM (do inglês, *Tyros3*, *AXL* e *Mer*) presente tanto em células epiteliais quanto em células nervosas (HAMEL et al., 2015). O ciclo de replicação do ZIKV se inicia com a ancoragem do vírus à membrana da célula hospedeira através do envelope proteico que permite a endocitose. A ancoragem desencadeia a endocitose e logo após o material genômico é descarregado no interior da célula hospedeira (KUIVANEN et al., 2016). O RNA é traduzido como uma poliproteína com comprimento de aproximadamente 3.420 aminoácidos, os quais são processados durante e após a tradução pelas proteases virais e do hospedeiro (ZHANG et al., 2016). Isto leva a formação de todas as proteínas estruturais e não estruturais. O RNA é replicado em RNA complementar (cRNA) via RNA de fita dupla (dsRNA, do inglês *double strand RNA*) por elementos virais no retículo endoplasmático. O cRNA sofre transcrição para formar novo RNA, o que estará presente em novos vírions. Os vírions são transferidos para o complexo de Golgi e através das proteases furinas sofrem clivagens da proteína preM para alcançar partículas virais maduras as quais serão liberadas no espaço intracelular (ATIF et al., 2016).

Os genes do envelope e da membrana proteica definem como a parte externa do vírus é arranjada. Essa parte externa é importante tanto por agir como antígeno para a reação antígeno-anticorpo como também na interação entre o vírus e os receptores de entrada quando a partícula viral tenta penetrar na célula hospedeira. Conseqüentemente, mutações afetam a construção de estruturas virais, incluindo o envelope e a membrana, ambas mutações sendo as mais significativas para o genoma do vírus, influenciando na mudança para cepas mais ou menos virulentas (LOGAN, 2016).

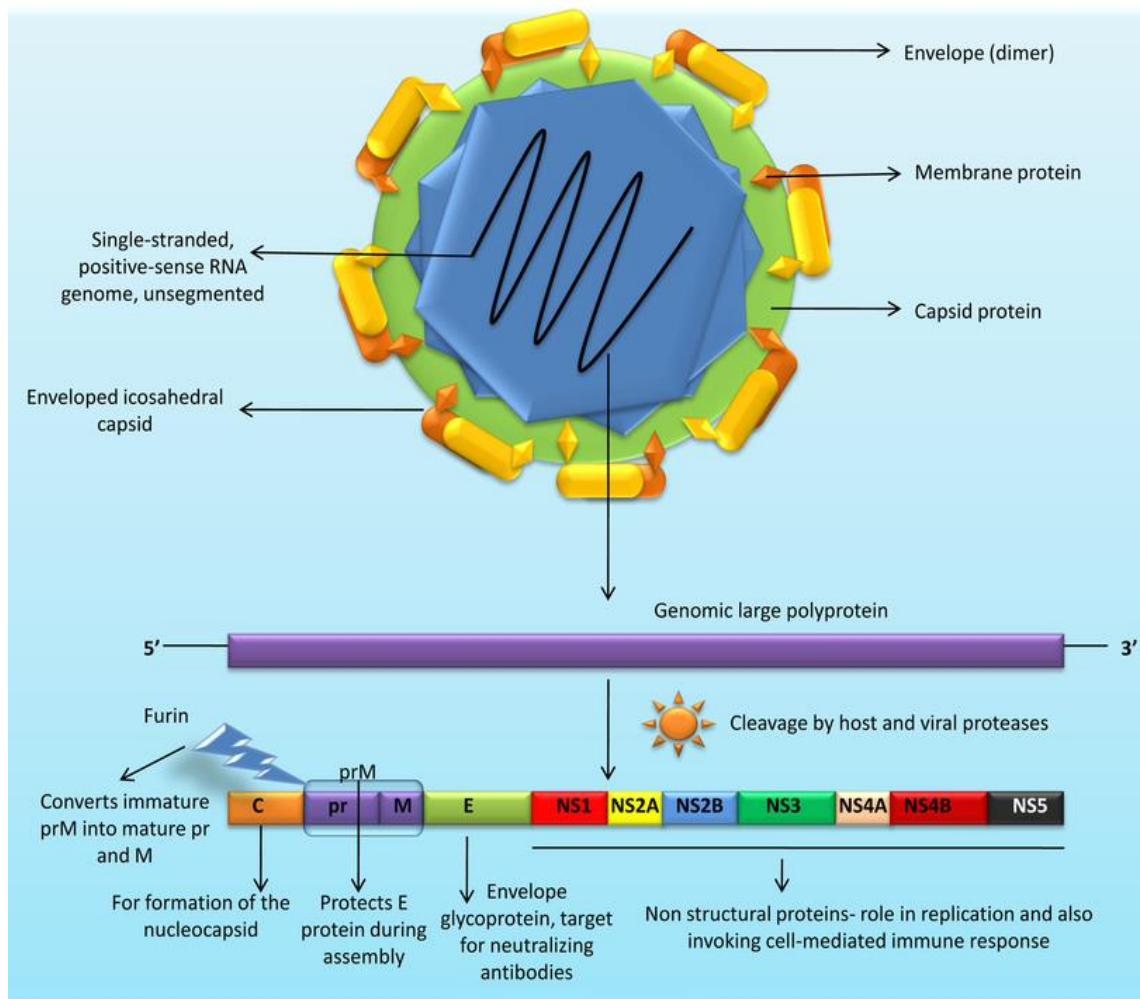
Vários estudos vêm tentando demonstrar as taxas e velocidades de mutação do ZIKV, o que está intimamente relacionado com seu poder de virulência. Segundo Logan (2016), as taxas de mutação variam de 9 a 64 em número para sequências

coletadas durante a epidemia do vírus até a realização do seu trabalho. Esse número é calculado considerando as mutações que ocorreram desde o surto no Brasil, em 2014.

Os dados usados para construir a árvore filogenética do ZIKV podem ser utilizados para estimar a taxa de mutação do ZIKV, com valores de 12 a 15 mutações por ano, equivalente a 0,12-0,25% do RNA viral sofrendo mutação todo ano (LOGAN, 2016). Recentemente, análises filogenéticas demonstraram que três linhagens (uma asiática e duas africanas) existentes explicam a evolução do ZIKV nos últimos 70 anos (GONG; GAO; HAN, 2016; SHEN et al., 2016). A epidemia atual está relacionada ao ZIKV de linhagem asiática que, progressivamente, sofreu sucessiva evolução genética (WANG et al., 2016).

No trabalho de Simonin (2016), foi realizado um estudo comparativo para investigar o poder de infecção e resposta celular para as duas linhagens asiáticas e a linhagem africana.

Figura 3 – Morfologia e estrutura genômica do ZIKV



Fonte: “Zika Vírus - Emergência, evolução, patologia, diagnóstico e controle: cenário global atual e perspectivas futuras - Uma revisão abrangente” (SINGH, 2016)

Com o início de várias formas do ZIKV, foi estabelecido comparar as sequências da proteína NS5 das cepas isoladas de diferentes países. O gene NS5 do ZIKV contém sinais filogenéticos únicos e foram encontrados adequados para análise, contribuindo assim para a construção de um perfil comparativo (FAYE et al., 2014).

4.3 TRANSMISSÃO DO ZIKA VÍRUS

Sabendo-se da preocupante relação do ZIKV com o homem, é importante ter conhecimento sobre o ciclo de vida do vírus, suas vias de transmissão e assim poder projetar o perfil das formas de disseminação deste patógeno e, assim, evitá-la. Na inexistência de vacinas e drogas antivirais específicas contra o vírus, a forma atual mais eficaz para reduzir a transmissão deste agente viral é ter conhecimento sobre a sua biologia e limitar a propagação dos mosquitos vetores (COUTARD et al., 2016).

O ZIKV é transmitido para o homem durante a hematofagia de insetos do gênero *Aedes* infectados com o vírus, especialmente as espécies *A.aegypti* e *A.albopictus*; a primeira, presente em regiões tropicais e subtropicais, e a segunda em regiões da Europa e países do Mediterrâneo. Paralelamente, a transmissão também pode ocorrer na ausência do mosquito vetor, como a transmissão perinatal, sexual e um risco potencial para infecções por ZIKV através de transfusão (BESNARD et al., 2014).

O ZIKV já foi detectado em fluidos biológicos humanos, como na urina, porém haviam controvérsias sobre a sua presença na saliva. Segundo Wiwanitkit (2016), para que o contágio via saliva aconteça, o indivíduo portador necessita carregar o ZIKV na saliva e entrar em contato com outro indivíduo que apresente alguma lesão bucal, servindo assim como porta de entrada para o vírus. Estudos demonstraram as semelhanças estruturais nanoanatômicas do ZIKV com o DENV, e, anteriormente, já foi estabelecido a inexistência da transmissão por saliva para o vírus da dengue. A dimensão nanoestrutural do vírus é um fator determinante para atravessar a proteção da barreira fisiológica e causar a infecção. Sendo assim, levando em conta as comparações com o DENV, haveria a hipótese de que o ZIKV não seria capaz de ser transmitido por saliva. Entretanto, Besnard (2014) relatou a detecção do ZIKV na saliva de neonatos e suas mães nos dias 3 e 2 pós-parto, respectivamente (BESNARD et al., 2014). Em outro trabalho, Musso (2015) identificou o RNA do ZIKV na saliva com uma maior sensibilidade do que no sangue. O uso da saliva aperfeiçoou a capacidade de detectar o RNA viral na primeira semana desde o início dos sintomas mas não aumentou a janela de detecção em contraste com o que foi relatado na urina (MUSSO et al., 2015a). Corman (2016) evidenciou que a detecção do ZIKV na saliva

pode ser mais sensível do que no sangue, confirmando a ideia do trabalho anterior de Musso (2015). Sendo assim, os resultados de Musso (2015) revelaram que a urina, o sêmen e a saliva são os espécimes que apresentaram reação positiva para RNA do ZIKV para duas ou mais semanas e, assim, úteis como material para diagnóstico e estudos clínicos não invasivos, levantando fortes indícios de transmissão por fluidos biológicos. Resultados semelhantes foram demonstrados por Gourinat e colaboradores (2015), publicando um trabalho que apontou a presença do ZIKV na urina, concluindo que a urina pode ser utilizada como espécime para o diagnóstico do vírus. Este estudo mostrou que o RNA viral é detectado na urina em maior quantidade e com uma duração maior do que no soro (GOURINAT et al., 2015).

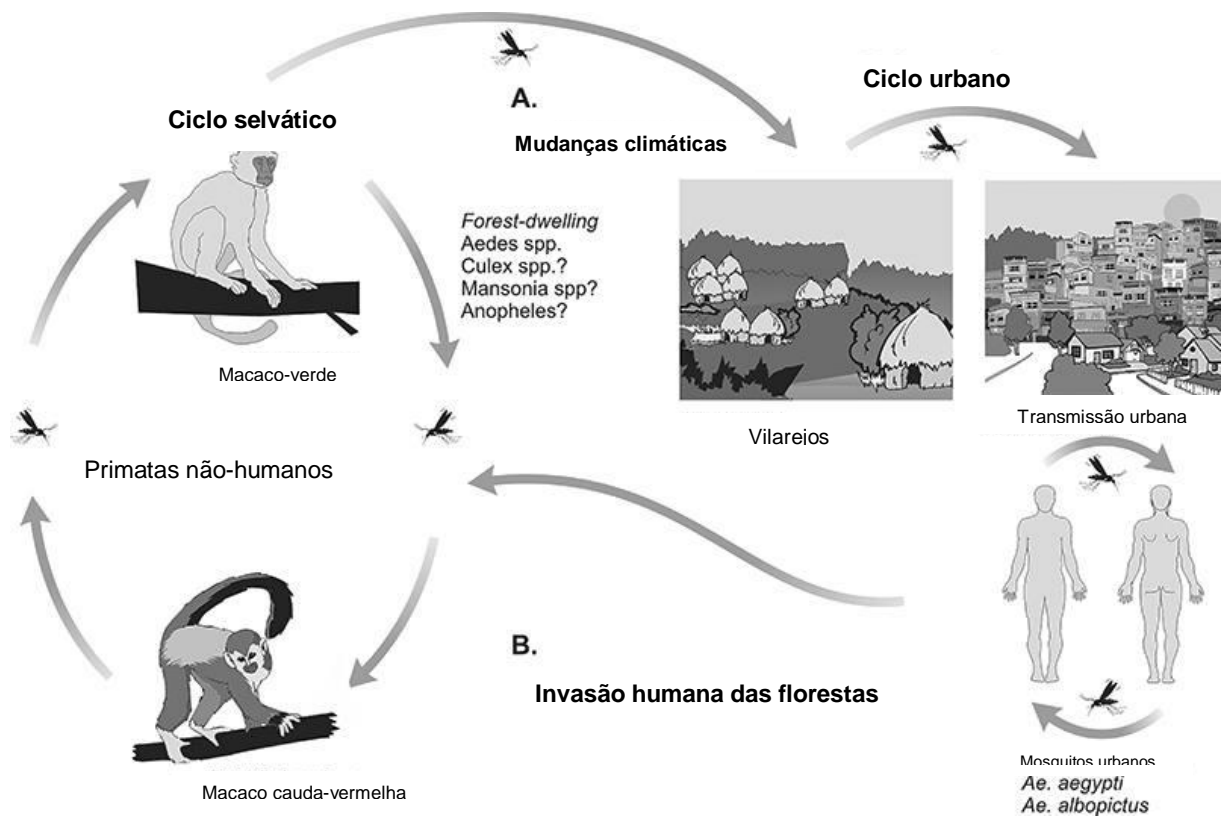
A transmissão sexual do ZIKV foi sugerida por Foy (2011) após descrever um paciente que foi infectado pelo vírus em Senegal, 2008. O paciente retornou para o Colorado, EUA, seu país de origem, com sintomas característicos da Zika e, adicionalmente, com prostatite. Após quatro dias, o paciente apresentou sinais de hematospermia e no mesmo dia sua esposa iniciou com os sintomas da Zika. O teste sorológico da esposa revelou positividade para o ZIKV, mostrando assim o indicativo para transmissão sexual do vírus (FOY et al., 2011).

Organismos infecciosos, principalmente microrganismos transmitidos sexualmente (exemplo: herpes vírus, vírus do papiloma humano), são conhecidos como agentes etiológicos causadores da hematospermia. Infecções por arbovírus em humanos não foram associados à hematospermia e até então não haviam relatos de isolamento em sêmen humano (MUSSO et al., 2015b). No estudo de Musso e colaboradores em 2015 foi detectado uma alta carga de RNA viral do ZIKV em amostras de sêmen bem como evidenciado a capacidade replicativa do vírus, fato que não ocorreu em testes de amostras de sangue realizado ao mesmo tempo. Esse dado sugere que a capacidade replicativa do ZIKV deve ocorrer no trato genital, mas não se conhece quando a replicação começa e qual o tempo de duração. Experimentos adicionais estão sendo conduzidos a fim de elucidar e preencher as respectivas lacunas a respeito do ZIKV e sua biologia.

Na natureza, é ponderado que a infecção por ZIKV é transmitida entre primatas através dos mosquitos vetores, principalmente do gênero *Aedes*. Ainda permanece desconhecido como a transmissão urbana acontece. Slavov e colaboradores (2016) relatam que este último ciclo de transmissão pode ocorrer

provavelmente durante fortes chuvas, época em que a população de mosquitos selváticos pode crescer progressivamente e disseminar o vírus para pequenos vilarejos vizinhos e de lá para grandes centros urbanos. Assim, o ciclo urbano deve ocorrer no contato humano-humano (SLAVOV et al., 2016). A figura 4 representa o ciclo de transmissão do ZIKV: A transmissão pode ocorrer através do ciclo selvático ou urbano. Em 4a, é evidenciado a migração do mosquito *Aedes* que se infectou com o ZIKV presente nos primatas da floresta para a zona urbana por consequência de mudanças climáticas, resultando na disseminação do vírus para a população humana. Em 4b, é ilustrada a contaminação do ser humano com o ZIKV através da invasão de florestas, facilitando o contato com o vírus.

Figura 4 – Ciclo de transmissão do ZIKV: **(A)** migração de *Aedes* infectado para zona urbana; **(B)** Invasão humana das florestas e contágio por ZIKV



Fonte: “Visão geral da infecção pelo Zika vírus em relação à epidemia brasileira” (SLAVOV, 2016)

4.4 VIRULÊNCIA DO ZIKA VÍRUS E SISTEMA IMUNOLÓGICO

O sistema imunológico inato representa a primeira estratégia de defesa do organismo para debelar infecções virais e converge na indução de interferons (IFN), os quais agem na regulação de genes, tais como OAS2, ISG15 e MX1, conhecidos como genes estimulados por IFN (GEI) e importantes na atividade antiviral (BAYER et al., 2016).

Na maioria dos tipos celulares, IFN tipo I, o qual inclui IFN α e IFN β , é o primeiro IFN sintetizado na resposta às infecções virais. IFN tipo I e II atuam inibindo a replicação viral do ZIKV (GANGULY; WAKCHAURE, 2016), enquanto que os receptores TLR3 (do inglês, *toll-like receptor 3*) tem sido associado a várias desordens neuroinflamatórias e neurodegenerativas incluindo nas CPN (CAMERON et al., 2007), ocorrendo uma regulação positiva deste receptor nos casos de infecção por ZIKV (DANG et al., 2016). Shiose (2011) relatou o envolvimento do TLR3 na indução da apoptose através da inibição da via de sinalização da sonic hedgehog (SHH) e Ras-ERK em CPN, também estando associado a retinopatia (SHIOSE et al., 2011).

No interior das células, o ZIKV utiliza a maquinaria celular, provocando autofagia e apoptose das células infectadas, penetrando em outras células. No seu ciclo de vida, o ZIKV estimula a transcrição de TLR3, MDA5, RIG-I e os GEI (SINGH et al., 2016), replicando-se e induzindo a liberação de IFN1 (HAMEL et al., 2015). O estudo de Wu (2017) mostrou que as proteínas virais não estruturais do ZIKV inibem a ação do IFN e STAT, e, desta forma, favorecem a disseminação do vírus para os músculos, coração, sistema nervoso central (SNC) e para o feto, no caso das gestantes (CHAN et al., 2016). Paralelamente, o ZIKV pode possuir mecanismos para vencer a barreira exercida pelos trofoblastos, células que nutrem e protegem o embrião, atacando os tecidos neuronais e provocando assim anormalidades neurológicas no feto (SADOVSKY; CLIFTON; KNÖFLER, 2016).

O trabalho de Hamel (2015) permitiu a elucidação de mecanismos celulares e imunológicos permissivos para que o ZIKV pudesse atravessar a barreira cutânea e infectar o organismo. Neste mesmo trabalho, o grupo relata que o vírus é capaz de atacar tanto os fibroblastos da pele como também os queratinócitos cutâneos, multiplicando-se rapidamente e resultando no aumento acelerado de cópias do RNA, indicando uma replicação viral ativa nas células infectadas (HAMEL et al., 2015).

Hamel (2015) mostrou em seu trabalho que a entrada do ZIKV nas células é mediada por DC-SIGN (do inglês, *Dendritic Cell-Specific Intercellular adhesion molecule-3-Grabbing Non-integrin*), AXL (receptor tirosina-cinase da família TAM), Tyro3 e também, em menor proporção, por TIM-1 (do inglês, *Tcell/transmembrane, immunoglobulin e mucin*). Embora TIM-1 contribua em parte pela infecção, sua expressão, no entanto, tem um efeito aditivo na eficiência da entrada viral mediada por AXL. Este fato aumenta a possibilidade da cooperação entre os dois receptores, com TIM-1 atuando como um fator de ancoragem que liga a partícula viral e transfere para AXL, que participa na internalização do vírus. TIM-1 pode não ser indispensável para a endocitose do ZIKV e conseqüentemente para a infecção mas pode atuar concentrando as partículas virais na superfície da célula, facilitando a interação com AXL, assim como a infecção subsequente, fato que deve explicar o efeito inibitório aditivo observado quando os dois receptores são bloqueados utilizando anticorpos neutralizantes (HAMEL et al., 2015). Além de auxiliar a entrada do vírus na célula hospedeira, AXL também atua modulando o sistema imunológico inato, diminuindo a ação do IFN tipo I, facilitando a infecção pelo vírus (MEERTENS et al., 2017), diminuindo os potentes efeitos antivirais dos IFN tipo I e II (HAMEL et al., 2015). Mais além, estudos adicionais são necessários para avaliar o papel pontual dos receptores TIM e TAM na infecção por ZIKV.

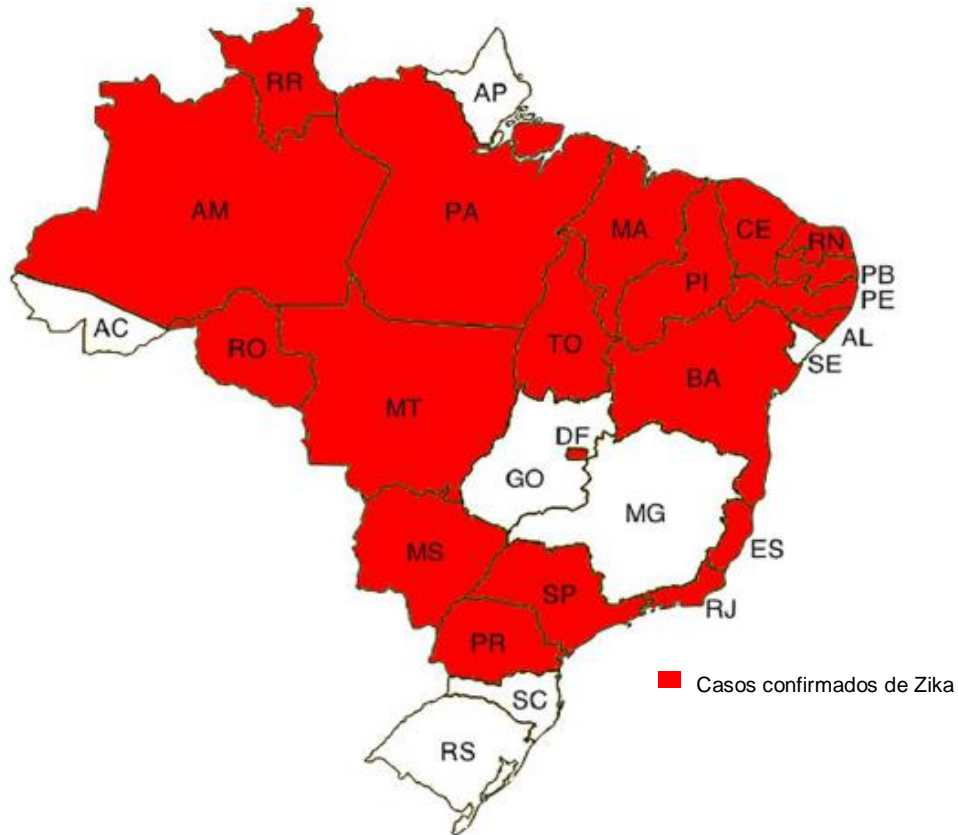
No trabalho de Bayer (2016), o qual relaciona o papel imunológico contra o ZIKV durante a gravidez, foi relatado que os trofoblastos primários humanos (TPH) responsáveis por revestir a placenta são refratários à infecção por ZIKV. TPH liberam de forma constitutiva IFN tipo III, protegendo os trofoblastos, células ativas na nutrição da placenta, e as células não-trofoblásticas de infecção por ZIKV. Desta forma, Bayer (2016) relata em seu trabalho o envolvimento do IFN tipo III, produzido nos trofoblastos da placenta humana, na proteção contra infecções por ZIKV (BAYER et al., 2016). Sendo assim, os trofoblastos representam a barreira celular da placenta e, como consequência, o ZIKV deve evadir o sistema imunológico mediado por IFN tipo III para ter acesso ao compartimento fetal, podendo também usar estratégias alternativas para atravessar a barreira placentária e atingir as células neurais do feto. Estudos adicionais estão sendo conduzidos a fim de elucidar com clareza o mecanismo de resposta imune contra o ZIKV.

Quadro 1 – Linha do tempo do ZIKV

LINHA DO TEMPO – ZIKA VÍRUS	
1947	Através do monitoramento do YFV na floresta Zika, cientistas descobrem o ZIKV no sangue do macaco <i>Rhesus</i> .
1948	O vírus é recuperado do mosquito <i>Aedes africanus</i> , capturado em árvores na floresta da Zika.
1952	Os primeiros casos humanos foram detectados em Uganda e Tanzânia num estudo demonstrando a presença de anticorpos neutralizantes contra ZIKV.
1969 1983	ZIKV dissemina-se para a Índia, Indonésia, Malásia e Paquistão, onde o vírus é detectado em mosquitos. Como na África, casos em humanos aconteceram esporadicamente, sem ocorrer surtos e apresentando apenas sintomas moderados.
2007	Primeiro surto causado por ZIKV ocorrido em Yap, Micronésia. Antes deste evento, nenhum surto havia ocorrido e apenas 14 casos de doença por ZIKV tinha sido relatado no mundo.
2013 2014	O vírus provoca surto em outros quatro grupos das ilhas do Pacífico: Polinésia Francesa, Ilha de Pascoa, Ilhas Cook e Nova Caledônia.
2 de março 2015	Brasil notifica à OMS os casos de doença caracterizado por rash cutâneo ocorridos no Nordeste. De fevereiro de 2015 até 29 de abril do mesmo ano aproximadamente 7.000 casos da doença com rash cutâneo foram registrados nesses estados. Todos os casos foram moderados, sem ocorrência de óbitos. Nesta época, não se suspeitava do ZIKV e, por isso, não foram realizados testes para a detecção do vírus.
1 de fevereiro 2016	A OMS declara que a recente associação do ZIKV com os casos de microcefalia e distúrbios neurológicos representam uma emergência de saúde pública, de preocupação internacional.

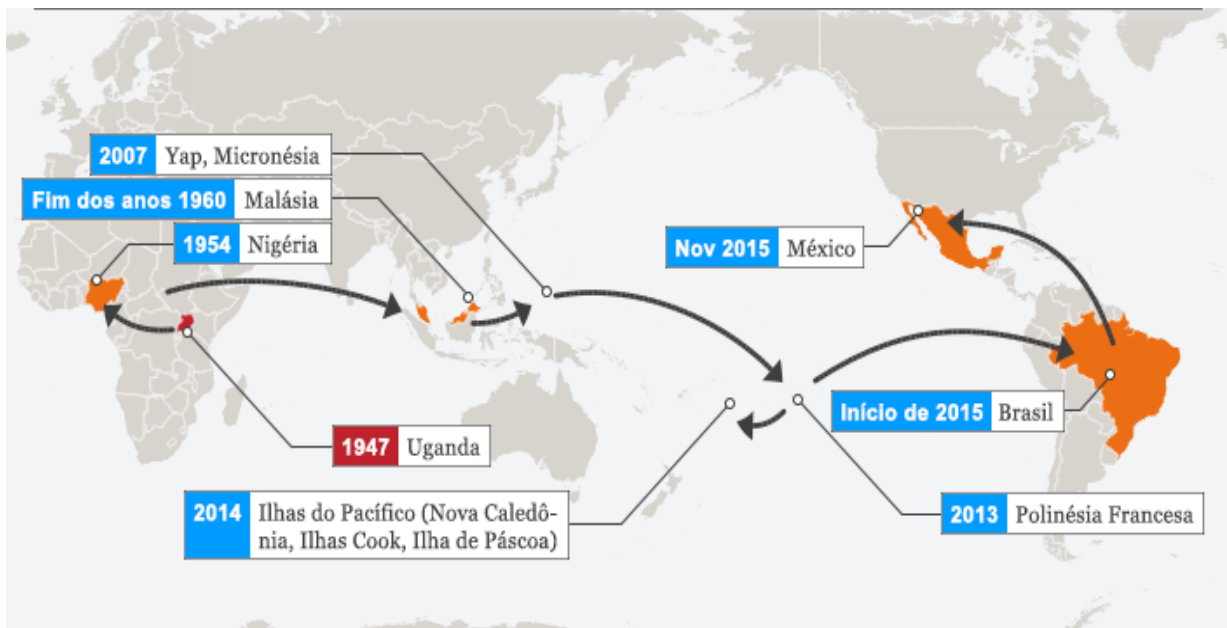
Fonte: OMS, 2016 (adaptado)

Figura 5 – Estados brasileiros com confirmação laboratorial do ZIKV. Brasil, 2016



Fonte: “Zika vírus: Desafios de desenvolvimento de contramedidas médicas” (MALONE, 2016)

Figura 6 – Disseminação mundial do ZIKV



Fonte: *Journal of General Virology*, Universidade de Lancaster

4.5 ZIKA VÍRUS E O DESENVOLVIMENTO DE NEONATOS

O trabalho de Dick (1952) já demonstrava que o ZIKV possuía afinidade com as células cerebrais sendo evidenciada através da injeção intraperitoneal em ratos, mostrando que o vírus era capaz de atravessar a barreira hematoencefálica (DICK; KITCHEN; HADDOW, 1952). A relação do ZIKV com o desenvolvimento neurológico de neonatos já foi comprovada e estima-se 5.640 casos notificados de recém-nascidos apresentando microcefalia apenas no Brasil, entre novembro de 2015 e fevereiro de 2016 (RICKETSON, 2016). É importante salientar que deste total de casos não é possível relacionar o ZIKV diretamente com a microcefalia. Destes casos, 120 neonatos chegaram ao óbito. No Brasil, 2.025 casos de Zika congênita já foram confirmados até 2016, porém, a real estatística que relaciona o vírus com a anormalidade neurológica ainda é desconhecida. A microcefalia é uma condição a qual o bebê nasce com o perímetro do crânio menor ou igual a 32 centímetros (no caso de bebês que nascem na gestação de 9 meses) e pode estar associada a rubéola, citomegalovírus, toxoplasmose e mais recentemente com ZIKV, sendo originada pela baixa produção de células neurais como consequência de distúrbios proliferativos e morte celular das células progenitoras (WOODS; BOND; ENARD, 2005).

Muitos grupos acadêmicos ao redor do mundo estão estudando a base celular para o desenvolvimento da microcefalia em fetos infectados por ZIKV, utilizando modelos *in vitro* e *in vivo*. Os estudos *in vitro* são importantes para tentar entender a relação do vírus com as células neurais do cérebro. Este modelo foi desenvolvido a partir de células-tronco onde estas foram induzidas à diferenciação em CPN, células da glia e organoides cerebrais (OC), permitindo assim estudar o neurotropismo do ZIKV (BALDINO; CRISTINA; BELTR, 2017).

CPN ou células-tronco neurais são células-tronco presentes no cérebro que são capazes de diferenciar-se em vários tipos celulares que formam as camadas do cérebro, a partir do estímulo que recebem. Considerando o processo de desenvolvimento do cérebro no primeiro trimestre de gestação, as CPN são geralmente as células em maior quantidade do SNC, tornando-se um alvo certo para o ZIKV atacar. As CPN humanas podem derivar de células-tronco pluripotentes

induzidas (CTPi) e têm sido utilizadas para verificar o comportamento do ZIKV neste tecido. O trabalho de Tang (2016) relata que o vírus infecta tanto CPN quanto neurônios imaturos, favorecendo a replicação viral e causando a apoptose de células infectadas (TANG et al., 2016).

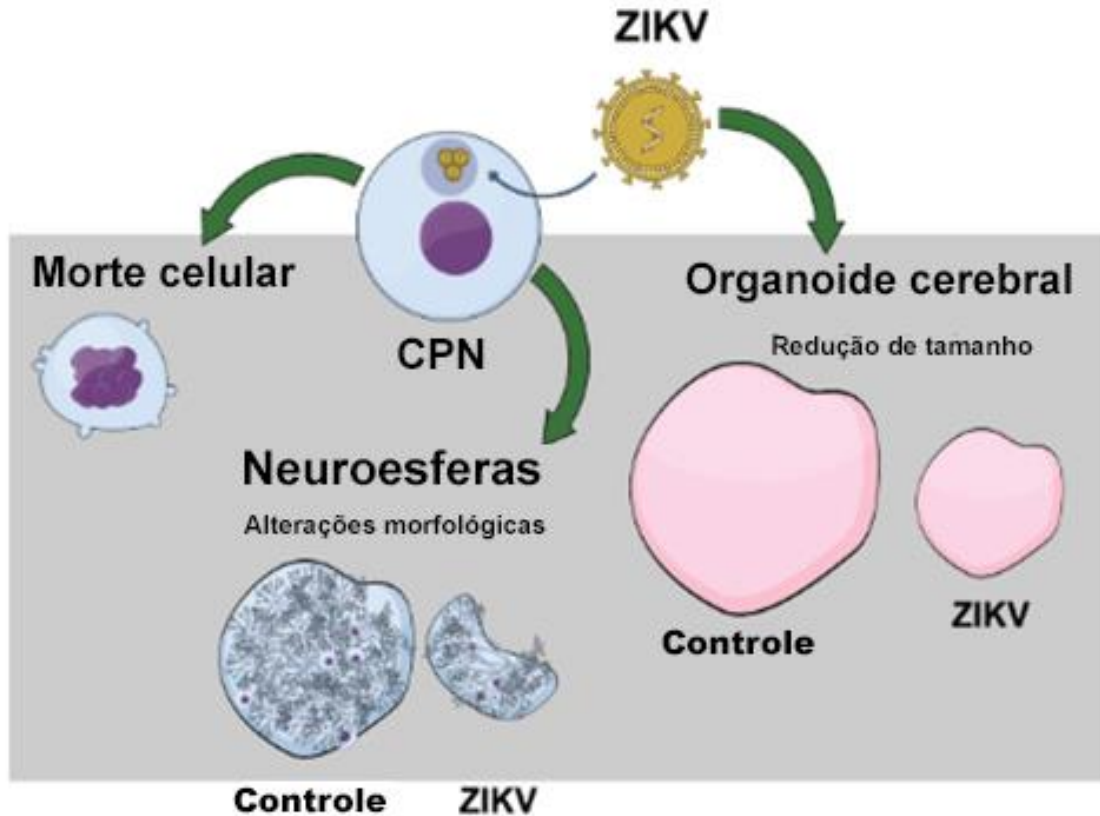
O tropismo do vírus está relacionado a receptores celulares que são capazes de aderir a partícula viral à célula hospedeira. Os receptores TAM (do inglês, *Tyros3*, *AXL* e *Mer*) foram descritos como alvo preferencial para o ZIKV entrar na célula (HAMEL et al., 2015). Estes receptores são da família da tirosina-cinase, os quais apresentam-se como não essenciais para o desenvolvimento embrionário. Apesar disso, estes receptores são indispensáveis para regular a homeostase tanto de respostas imunes quanto de tecidos adultos e órgãos expostos a mudanças no decorrer da vida (LEMKE, 2013). TAM também atua para manter a neurogênese do cérebro adulto (JOHNSON; JI, 2015) e auxiliar na sobrevivência das CPN, proliferação e diferenciação (JI et al., 2014). Mais além, os receptores TAM estão envolvidos na fisiologia das células da glia (FOURGEAUD et al., 2016). As células da glia atuam nutrindo e realizando trofismo para os neurônios, sustentando o tecido nervoso. Outra população especial de células da glia age como macrófagos dentro do tecido nervoso, importante para a defesa do microambiente.

As vias de sinalização relacionadas à neurogênese e diferenciação celular das CPN em neurônios são ativadas principalmente durante a embriogênese e perdura até o desenvolvimento pré-natal. Uma destas vias de sinalização é a PI3K-Akt-mTOR, a qual é essencial na diferenciação celular das células-tronco neurais em neurônios, assim como para a migração e maturação, como também para a regulação do processo de autofagia (LEE, 2015; LIANG et al., 2016; WAHANE et al., 2014). Segundo Liang (2016), a via PI3K-Akt-mTOR é modulada após a exposição de duas proteínas não estruturais NS4A e NS4B do ZIKV, levando a um comprometimento da neurogênese e aumentando a autofagia.

Atualmente, os cientistas estão utilizando os OC criados em laboratório a partir de células-tronco para investigar detalhadamente a relação entre o ZIKV e a microcefalia. OC é definido como um modelo embrionário *in vitro* utilizado como ferramenta para auxiliar na investigação de patologias neurológicas, sendo a microcefalia o foco atual. Os estudos iniciais com este modelo evidenciaram que os OC infectados com uma cepa do vírus diminuíram de tamanho (figura 7),

correlacionado com a replicação viral. Apesar do avanço nas pesquisas sobre o ZIKV, os mecanismos relacionados à infecção seguem sendo investigados.

Figura 7 – Relação do ZIKV no desenvolvimento neurológico



Fonte: “Zika vírus impede crescimento de neuroesferas humanas e organoides cerebrais” (GARCEZ, 2016)

De acordo com o trabalho de Garcez (2016), a figura 7 ilustra três consequências da infecção por ZIKV para células neurais: o vírus interfere no crescimento de OC, promove morte celular e atua alterando morfológicamente as células-tronco neurais (neuroesferas) (GARCEZ et al., 2016).

Figura 8 – Distribuição de casos confirmados de microcefalia no Brasil até março de 2016



Fonte: <http://www.who.int>

Em novembro de 2015, o ministério brasileiro de saúde reportou um aumento de vinte vezes nos casos de microcefalia neonatal, relacionado geograficamente e num intervalo de tempo coerente com o aparecimento do surto de ZIKV. Devido à essa ameaça global, a OMS declarou uma preocupação emergente de saúde pública internacional em fevereiro de 2016. Segundo a OMS, até março de 2016, os estados de Pernambuco, Bahia, Rio Grande do Norte e Paraíba representam em maior número os casos de microcefalia com 241, 156, 78 e 71, respectivamente (figura 8). Após uma série de investigações, constatou-se que o início da gestação dos recém-nascidos

com microcefalia coincidiu com a temporada de maior circulação do ZIKV no Nordeste brasileiro e que não havia qualquer relação com histórico de doença hereditária na família (DE OLIVEIRA; DA COSTA VASCONCELOS, 2016).

A investigação pontual relacionando o ZIKV com a microcefalia foi realizada pelo Instituto Evandro Chagas (IEC), do Ministério da Saúde, a partir do isolamento do vírus presente no cérebro e ao fazer a detecção deste patógeno no líquido, tecido cerebral e nos fragmentos de vários órgãos internos (coração, pulmão, fígado, baço e rim) de um recém-nascido que perdeu a vida após seu nascimento. Em seguida, tais dados foram confirmados e reforçados com a detecção de anticorpos IgM contra ZIKV no líquido de um grupo de crianças que nasceram com microcefalia. Foram realizados exames para verificar a presença de outros patógenos associados ao que clinicamente é conhecido como síndrome *Torch* [*Torch*: toxoplasmose (tuberculose), outras infecções, rubéola, citomegalovírus, herpes simples 1 e 2], definida como um conjunto de infecções perinatais que podem ser transmitidas da mãe para o feto, bem como para dengue e chikungunya, mostrando-se todos os exames negativos (AZEVEDO et al., 2016). Também essencial para esclarecer o envolvimento do ZIKV com microcefalia foi a identificação do vírus no líquido amniótico de duas gestantes do estado da Paraíba com histórico de doença exantemática e os respectivos fetos detectados com microcefalia na ultrassonografia fetal. A partir deste registro, estudos adicionais foram conduzidos e desta forma possibilitaram o sequenciamento genético completo do vírus isolado do líquido amniótico. A análise filogenética deste vírus demonstrou uma similaridade genômica quase que 100% com a linhagem asiática isolada no surto da Polinésia Francesa (2007) e que a presença do material genético do vírus nos pacientes por algumas semanas após a fase aguda sugere que avaliação quantitativa intrauterina do vírus é em decorrência da replicação constante do vírus (DE OLIVEIRA; DA COSTA VASCONCELOS, 2016).

4.6 ZIKA VÍRUS E A RELAÇÃO COM A SÍNDROME DE GUILLAIN-BARRÉ

A SGB é uma doença neurológica e autoimune em que o sistema imunológico ataca as células do próprio organismo, provocando fraqueza muscular e por muitas vezes paralisia através dos danos à bainha de mielina. Vários países que tiveram surto do ZIKV relataram o aumento nos casos da SGB, fato que levou a investigação do envolvimento do vírus com tal distúrbio neurológico.

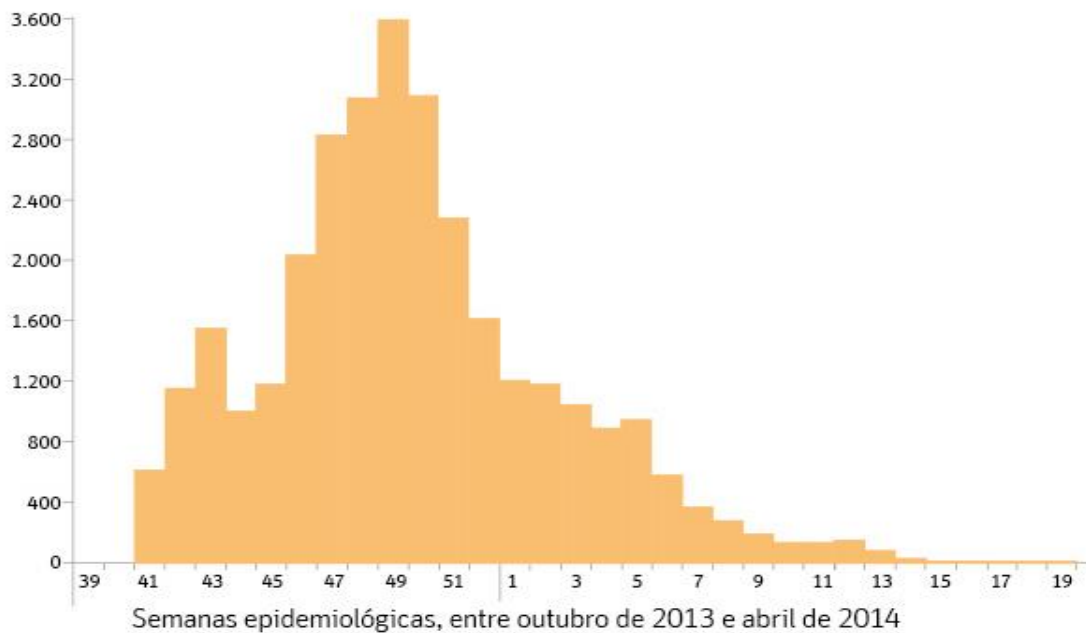
Após o surto do ZIKV um aumento incomum de casos da SGB foi registrado nas Américas, entretanto, uma associação direta não havia sido demonstrada (MLAKAR et al., 2016). Durante o surto de infecção do ZIKV entre 2013-2014 na Polinésia Francesa, a associação entre as infecções com o flavivírus e a SGB (figura 9) foi analisada em um estudo de caso-controle. Durante o estudo, 42 pacientes foram diagnosticados com a SGB. 41 pacientes (98%) com SGB apresentaram IgM ou IgG para o ZIKV e todos possuíam anticorpos neutralizantes contra o mesmo vírus, comparados com 54 (56%) dos 98 pacientes de outro grupo controle, o qual incluía pacientes sem apresentar doença febril. 39 (93%) dos pacientes com a SGB apresentaram IgM contra ZIKV e 37 (88%) apresentaram doença transitória em uma média de 6 dias antes do começo de sintomas neurológicos, sugerindo assim uma infecção recente por ZIKV. Em menos de 50% destes casos de SGB, anticorpos anti-IgG foram detectados, aumentando a probabilidade de neurotoxicidade viral direta. Neste mesmo estudo, os sintomas da infecção por ZIKV foi observada em 88% dos pacientes com a SGB. Todos os casos de SGB foram administrados imunoglobulina intravenosa, e cuidados intensivos e respiratórios foram necessários em 38 e 29% dos casos, respectivamente. Conseqüentemente, houve uma taxa de sobrevivência de 100%. A estimativa de incidência em números para SGB foi 0,24 casos por 1000 de infecções por ZIKV durante este surto (CAO-LORMEAU et al., 2016).

O tratamento mais comum para a SGB é o uso da imunoglobulina intravenosa (IGIV). Como na SGB o sistema imune ataca as células do sistema nervoso do indivíduo, o tratamento com a IGIV atua doando o sangue contendo anticorpos saudáveis. A IGIV segue o princípio de inibir os danos gerados pelos anticorpos que causam os danos ao sistema nervoso. A aplicação da IGIV é realizada diretamente na veia e a maioria dos pacientes necessita do tratamento com a IGIV uma vez ao dia

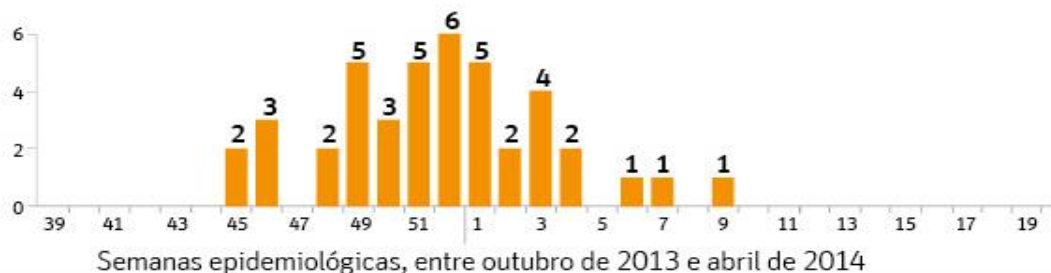
com duração de cinco dias. Outra opção de tratamento para a SGB é a plasmaferese, conhecida também como troca de plasma. Esse processo envolve estar ligado a uma máquina que remove o sangue de uma veia e filtra os anticorpos prejudiciais que estão atacando o sistema nervoso antes de retornar o sangue ao seu corpo. A maioria dos pacientes precisa desse tratamento a cada dois dias por uma semana ou duas.

Figura 9 – Infecções por ZIKV e casos de SGB na Polinésia Francesa

Número de casos de suspeita clínica de infecções por zika



Número de casos de Síndrome de Guillain-Barré



Fonte: <http://f.i.uol.com.br>

4.7 DIAGNÓSTICO LABORATORIAL DO ZIKV

O diagnóstico do ZIKV é complexo, sobretudo em áreas endêmicas do DENV e na co-circulação com o CHIKV (CABRAL-CASTRO et al., 2016). A infecção por ZIKV é caracterizada por um quadro clínico que inclui febre, dores de cabeça, exantema maculopapular, conjuntivite e artralgia. A síndrome por ZIKV é semelhante às infecções por DENV e CHIKV, revelando ser um grande obstáculo para o correto diagnóstico e posterior manejo da virose (CAMPOS; BANDEIRA; SARDI, 2015).

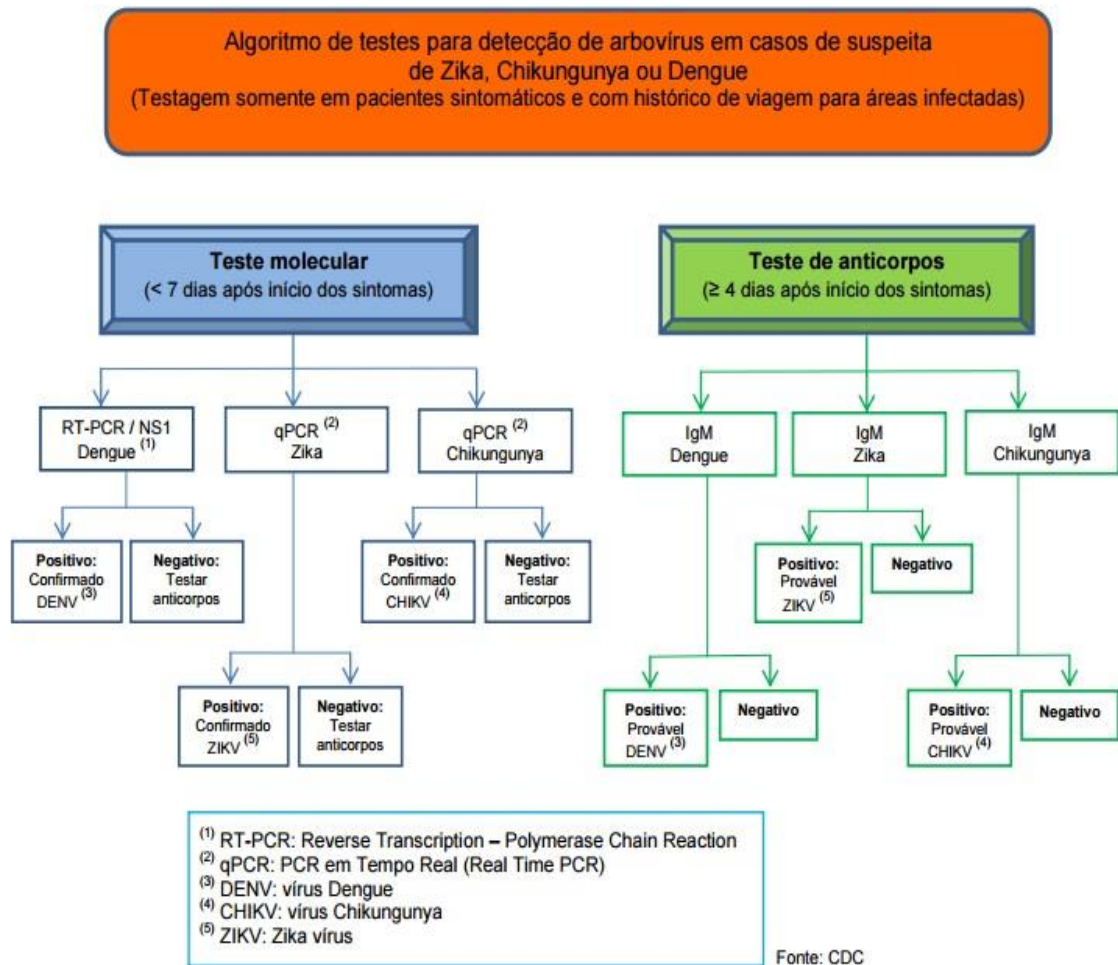
Por apresentar similaridades com outros flavivírus, o diagnóstico do ZIKV limitado apenas à dados clínicos e epidemiológicos não são confiáveis. Existem problemas em relação ao diagnóstico laboratorial na identificação do agente etiológico, incluindo reação cruzada nos métodos aplicados para detecção de anticorpos, especialmente entre os flavivírus. Um período com baixa carga viral pode complicar a detecção do RNA viral e conseqüentemente a identificação do vírus (CAMPOS; BANDEIRA; SARDI, 2015). Para isso, um diagnóstico diferencial é importante visto que os flavivírus compartilham semelhanças nas manifestações clínicas e a confirmação laboratorial por testes imunológicos e moleculares é crucial para a caracterização precisa dos flavivírus.

Os métodos de diagnóstico do ZIKV incluem os sorológicos (imunorreação) e moleculares (genético). Os flavivírus mostram marcante reação cruzada no ensaio inibitório de hemaglutinação. Anticorpos neutralizantes podem ser determinados por testes *in vivo* ou *in vitro*. Dentre as técnicas utilizadas para detecção desses anticorpos há o teste de proteção em camundongos e o teste de neutralização por redução de placas de lise (PRNT, do inglês *Plaque Reduction Neutralization Test*) em cultura de células. Independente da técnica utilizada, o teste de neutralização é fundamentado no princípio de que vírus infecciosos, quando reagem com o anticorpo específico, são neutralizados e, portanto, perdem a capacidade de infectar células permissivas. O PRNT é um teste trabalhoso, requer equipamentos e insumos específicos e leva vários dias para sua finalização, não sendo, portanto, facilmente passível de produção elevada, tornando difícil a sua utilização na rotina de diagnóstico. Apesar das suas limitações e de testes mais recentes estarem sendo desenvolvidos para a detecção de anticorpos neutralizantes, o PRNT continua sendo considerado o método de

referência para a análise da resposta imune protetora após a vacinação. Isto se deve, principalmente, à capacidade deste método detectar os anticorpos neutralizantes, os quais aparecem precocemente, permanecem por muitos anos e são protetores, reduzindo ou eliminando a infecciosidade do vírus (NIEDRIG et al., 2008; ROEHRIG; HOMBACH; BARRETT, 2008). Para os indivíduos que estão com suspeita de infecção por ZIKV, o RT-PCR (do inglês, *Real-Time-Polymerase Chain Reaction*), também conhecido como qPCR, (do inglês, *quantitative Polymerase Chain Reaction*) realizado e mostrando-se positivo, confirma a infecção, porém, se negativo, não exclui a infecção. A IgM e o teste com anticorpo neutralizante podem identificar uma infecção recente por ZIKV, entretanto, o resultado pode ser de difícil interpretação devido à reação cruzada com outros flavivírus, principalmente quando o indivíduo foi infectado ou vacinado contra o especificado flavivírus (CALISHER et al., 1989).

Embora ainda exista a necessidade de investigar com maiores detalhes a persistência do vírus na saliva, líquido, sêmen e produtos de concepção, para fins de registros da OMS, recomenda-se que sejam colhidas amostras de sangue total, soro e urina nos doentes que se apresentem para os exames (Organização Mundial da Saúde, 2016).

Figura 10 – Algoritmo de testes para detecção de arbovírus



Fonte: CDC (2016)

4.7.1 Diagnóstico sorológico do ZIKV

Os anticorpos IgM específicos para ZIKV podem ser detectados por ELISA (do inglês, *Enzyme-linked Immunosorbent Assay*) ou ensaio de imunofluorescência utilizando o soro de cinco dias após o surgimento dos sintomas. A OMS estabelece que as amostras para o ensaio sorológico sejam: sangue total colhido num tubo seco e soro colhido em doentes que se apresentem com sintomas ≥ 7 dias. Sempre que possível, devem colher-se amostras emparelhadas de soro, com pelo menos 2-3 semanas de diferença, de preferência com a primeira amostra de soro colhida nos primeiros 5 dias da doença, para avaliar os títulos de anticorpos. A sorologia é o método de preferência em amostras de doentes com o início dos sintomas superior a 7 dias.

A interpretação dos testes sorológicos é trivial para o diagnóstico do ZIKV. Nas infecções primárias (primeira infecção com um flavivírus) tem sido demonstrado que a reação cruzada de anticorpos é mínima com outros vírus relacionados geneticamente. Entretanto, as evidências mostram que vários indivíduos com uma história prévia de infecção por outros flavivírus (especialmente dengue, febre amarela e febre do Nilo Ocidental) podem apresentar reação cruzada nesse teste.

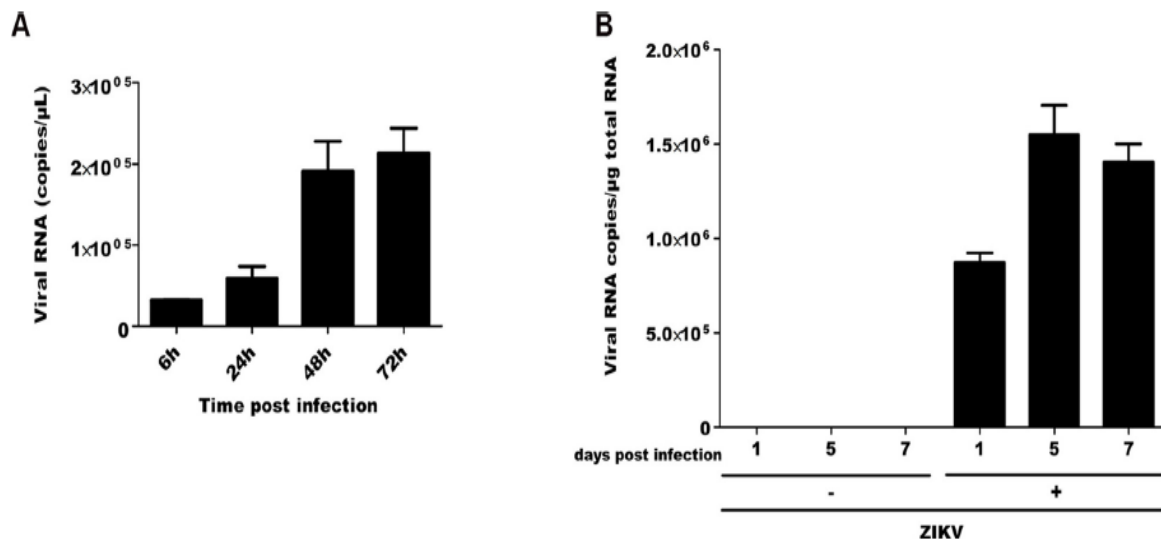
Embora a PRNT ofereça uma grande especificidade na detecção de anticorpos neutralizados (IgG), reações cruzadas também foram relatadas; de fato, alguns pacientes com história prévia de infecção por outros flavivírus tem mostrado um aumento de quatro vezes em títulos de anticorpos neutralizados quando infectados por ZIKV (SURVEILLANCE, 2015). O diagnóstico sorológico do ZIKV é de grande importância para a síndrome de Guillain-Barré e outras complicações neurológicas. Normalmente, a suspeita de uma síndrome neurológica ocorre fora do período de viremia e, desta forma, é recomendado a detecção de IgM por ELISA em amostras de soro ou líquido, sob supervisão médica (OMS, 2016).

4.7.2 Diagnóstico molecular do ZIKV

A infecção por ZIKV pode ser diagnosticada inicialmente por RT-PCR. A OMS preconiza as seguintes amostras para o ensaio molecular: sangue total, soro colhido num tubo seco e/ou urina colhida que se apresentem com início de sintomas ≤ 7 dias.

Acredita-se que o período de alta carga viral é pequeno, uma vez que o vírus pode ser detectado no sangue entre os dias 0 e 4 após o início dos sintomas. O tempo necessário para a detecção do RNA viral no sangue pode depender da carga viral durante a fase aguda da doença porque a viremia diminui com o tempo, reduzindo rapidamente 7 dias após do início dos sintomas. Um resultado negativo de PCR realizado com o sangue coletado entre os dias 5-7 após o aparecimento dos sintomas não descarta a infecção com o flavivírus (ATIF et al., 2016). Desta forma, o exame sorológico deve ser considerado como complementar e realizado para auxiliar no diagnóstico (ECDC, 2016).

Figura 11 – Representação da carga viral (ZIKV) nos períodos pós-infecção

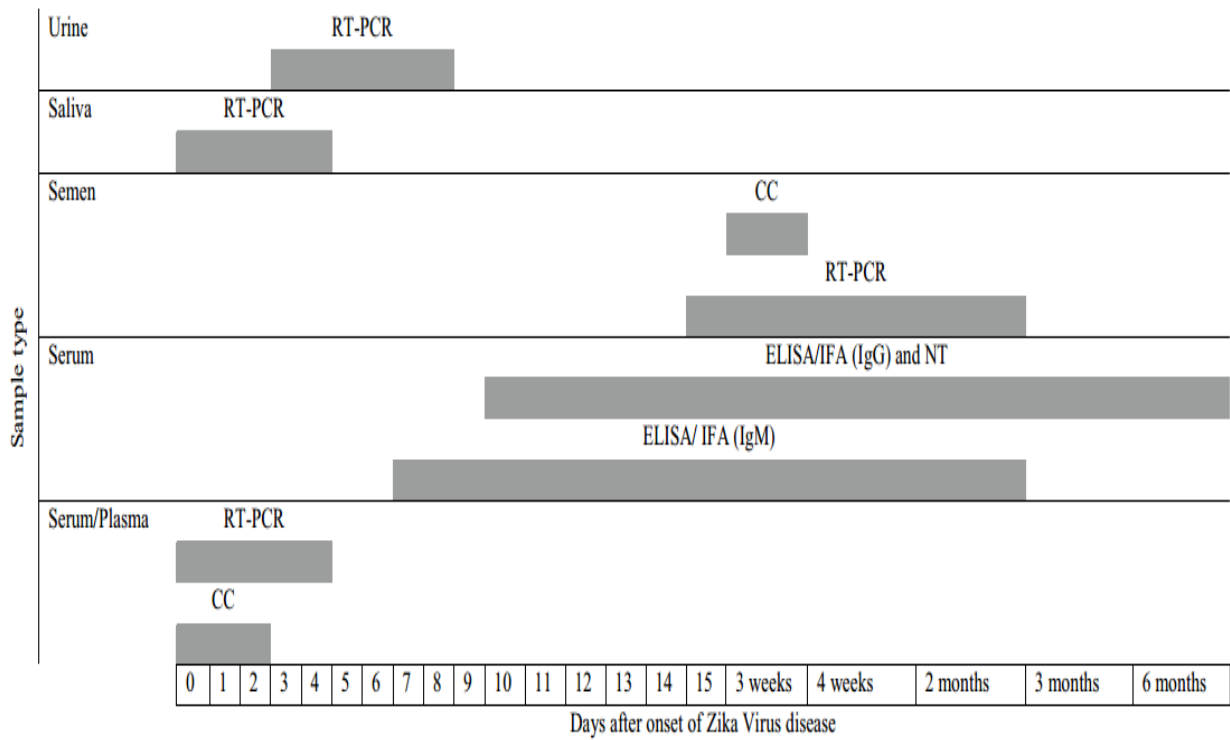


Fonte: “*Biologia da infecção por ZIKV em células humanas da pele*” (HAMEL, 2015)

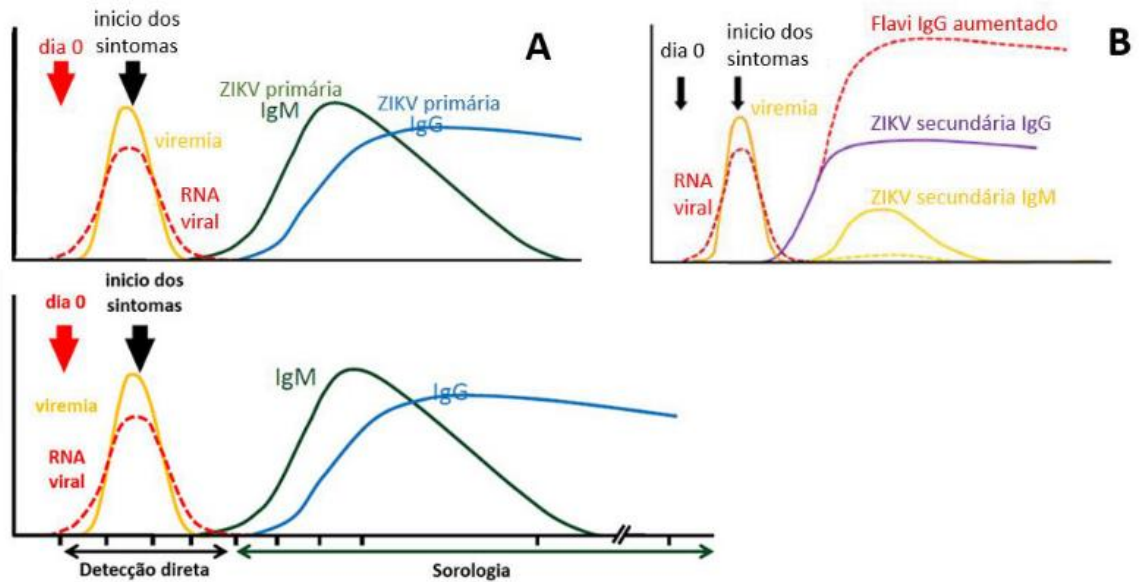
RT-PCR qualitativo e quantitativo apresentam-se como métodos rápidos, específicos e sensíveis na detecção inicial do ZIKV, contribuindo para a detecção e quantificação da carga viral. RT-PCR, em contraste com métodos convencionais,

apresenta várias vantagens, incluindo rapidez, avaliação quantitativa, baixa taxa de contaminação e fácil padronização.

Figura 12 – Períodos de detecção do ZIKV em diferentes amostras através de técnicas distintas



Fonte: “Doença por Zika vírus: uma revisão de literatura” (ATIF, 2016)

Figura 13 – Sorologia *versus* PCR

Fonte: www.zika.com.br

As figuras 12 e 13 ilustram a comparação entre os testes moleculares e sorológicos, permitindo inferir que dependendo do período em que se descobre a doença há uma forma de diagnóstico mais apropriada para detecção do ZIKV, correlacionado com os espécimes adequados para a correta identificação do vírus. Mais além, as figuras 11, 12 e 13 demonstram que o diagnóstico através do método molecular evidencia o ZIKV mais precocemente do que os exames sorológicos.

4.8 TRATAMENTO E VACINA CONTRA O ZIKA VÍRUS

Apesar de não existir droga antiviral contra o ZIKV e o tratamento ser apenas sintomatológico, atualmente existem trabalhos que apontam fármacos capazes de diminuir o potencial de infecção deste vírus, tais como a gencitabina. Drogas antivirais clássicas tais como amantadina, a qual é eficaz contra o vírus da influenza, não apresenta atividade antiviral contra os representantes da família *Flaviviridae* (OXFORD et al., 1970). O tratamento antiviral contra o ZIKV é necessário não apenas para atenuar a morbidade associada ao vírus, mas também para diminuir a transmissão. Alguns antivirais de amplo espectro, tais como interferons (IFN), ribavirina e favipiravir, não são adequados para tratar ZIKV porque eles podem ser prejudiciais à gravidez. Alternativamente, outros grupos têm estudado o uso de moléculas de baixo peso molecular, aprovadas pelo *Food and Drug Administration* (FDA), contra o ZIKV (DELVECCHIO et al., 2016). Em geral, estas drogas devem exercer sua atividade antiviral em parte interferindo com as vias de sinalização celular importantes para a replicação do ZIKV (SACRAMENTO et al., 2016). O trabalho de Sacramento (2016) relata a atividade antiviral da sofosbuvir contra o ZIKV, demonstrando que este fármaco numa concentração de 10 μ M praticamente inibe a replicação do vírus em organoides cerebrais humanos. Sofosbuvir é um fármaco utilizado como adjuvante no tratamento da hepatite C, possuindo ação farmacológica antiviral por inibir a proteína NS5B, sendo esta sintetizada pelo vírus da hepatite C (VHC) com papel replicativo, análoga à NS5 presente no ZIKV. O VHC está agrupado na mesma família do ZIKV, a *Flaviviridae*. Sendo assim, os resultados do trabalho de Sacramento (2016) sugerem um uso secundário do sofosbuvir, um fármaco anti-VHC, como anti-ZIKV.

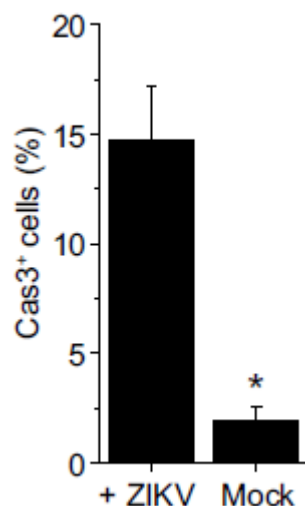
No trabalho de Tang (2016), foi relatado que a infecção das células progenitoras neurais humanas (CPNh) por ZIKV resulta numa maior ativação da caspase-3 e em seguida a morte celular (TANG et al., 2016). A caspase-3 é uma proteína membro da família das proteases envolvida na morte celular e as vias para sua ativação podem depender ou não da liberação do citocromo c mitocondrial e a função da caspase-9. A caspase-3 é essencial para o desenvolvimento normal do cérebro, sendo também requerida para alguns eventos da apoptose, sendo indispensável na condensação da cromatina para apoptose e a fragmentação do DNA.

Desta forma, a caspase-3 é importante para determinados processos relacionados à fragmentação celular e formação dos corpos apoptóticos (PORTER; JÄNICKE, 1999). O estudo de Tang (2016) representa um grande passo nas pesquisas que estão em andamento para elucidar os mecanismos que estão envolvidos na morte celular e, por consequência, nos distúrbios neurológicos atribuídos ao ZIKV.

Na figura 14 é possível observar a direta indução da caspase-3 em células infectadas por ZIKV, com as CPNh exibindo um aumento na morte celular. Paralelamente a este resultado, Tang (2016) também demonstra a desregulação no ciclo celular e na expressão gênica presente nas células infectadas (TANG et al., 2016).

Assim sendo, foi realizada uma triagem de compostos utilizando o ensaio de atividade da caspase-3 como prospecção primária e o ensaio de viabilidade celular como secundário, para a confirmação. Resultados preliminares mostraram que emricasan, um inibidor de caspases, apresentou um efeito neuroprotetivo nas CPNh mas não inibiu a replicação de ZIKV. Foram identificadas duas classes de compostos efetivos que são capazes de proteger as células neurais contra a morte celular induzida pelo ZIKV, um consistindo de natureza antiviral e o outro com característica de proteção neural (XU et al., 2016).

Figura 14 – Quantificação de caspase-3 em células não infectadas e infectadas com ZIKV



Fonte: “Zika vírus infecta células progenitoras neurais humanas e diminuem seu crescimento” (TANG, 2016)

Atualmente, o único tratamento farmacológico para a síndrome da Zika é realizado com o acetaminofeno, usado apenas para aliviar os sintomas de dor de cabeça, febre e mialgia. O prurido pode ser controlado com anti-histamínicos, enquanto a desidratação por suor e vômito deve ser tratada com adequada reidratação (ATIF et al., 2016). A aspirina não deve ser utilizada por promover risco de hemorragia em pacientes com trombocitopenia (CHEN; HAMER, 2016) e desenvolvimento da síndrome de Reye em crianças abaixo de 12 anos. Devido ao risco de complicações hemorrágicas, anti-inflamatórios não esteroidais também são contraindicados em casos onde dengue e chikungunya não podem ser descartados.

Complicações neurológicas latentes, em especial SGB, devem ser diagnosticadas rapidamente para que os casos confirmados sejam direcionados aos tratamentos de plasmaferese e/ou imunoglobulinas intravenosas, ambos protocolos para manejo da SGB (CHAN et al., 2016).

Novos antivirais com alvo molecular para flavivírus têm sido investigados nas últimas décadas (SAMPATH; PADMANABHAN, 2009). Curiosamente, a Xiyanping, um anti-inflamatório semissintético à base da planta *Andrographis paniculata*, usada na medicina tradicional chinesa, apresenta atividade antiviral no tratamento de infecções recentes por ZIKV, revelando uma perspectiva futura de tratamento relacionando tal planta (DENG YICHU, ZENG LIPING, BAO WEN, XU PINGHUA; MED, 2016). Adicionalmente, Coutard (2016) estabeleceu uma base forte em seu estudo para o desenvolvimento de moléculas de baixo peso com o alvo para as metiltransferases carregadas pela NS5 (COUTARD et al., 2016).

Existe a necessidade do desenvolvimento de uma vacina segura e efetiva para o tratamento do ZIKV devido aos vários problemas ocasionados por este patógeno. Vacina consiste numa preparação biológica que fornece uma imunidade adquirida a uma determinada doença e, para que seja formulada, existe uma série de fatores objetivando o correto delineamento para que a vacina seja segura, eficaz e possua imunogenicidade.

As vacinas contra alguns flavivírus, tais como o da febre amarela e o da encefalite japonesa, foram desenvolvidas e devidamente implantadas, fato que impulsiona no desenvolvimento da vacina contra o vírus da Zika. O principal objetivo

para a vacinação contra o ZIKV é prevenir a infecção e proteger contra as sérias sequelas que o vírus pode promover, em especial as anormalidades congênitas.

Segundo o trabalho de Marston (2016), a vacinação com o objetivo de prevenir distúrbios congênitos apresenta vários desafios. Primeiramente, para proteger o feto em desenvolvimento, deve-se adquirir imunidade antes do pico de vulnerabilidade, o qual é provavelmente durante o primeiro e início do segundo trimestre, embora tenham sido registradas complicações resultantes de infecções tardias na gravidez (KLEBER GIOVANNI, LUZ; GLAUCO IGOR VIANA DOS, SANTOS; RENATA DE MAGALHÃES et al., 2016). Além disso, muitas mulheres não percebem a gravidez até o primeiro trimestre. Embora vacinas de vírus vivos replicantes possa proteger após uma única dose, essas normalmente não são vacinas adequadas para administrar durante a gravidez. A subunidade recombinante inativa e outras vacinas não replicativas são mais apropriadas para uso durante a gravidez, geralmente com a necessidade de doses múltiplas para alcançar a proteção. Representando outro desafio, a segurança e imunogenicidade da vacina é estabelecida primeiro em adultos não gestantes antes da vacinação em mulheres grávidas, o que consiste num atraso necessário no uso da vacina por gestantes, até que seja garantida a segurança, eficácia e imunogenicidade da preparação biológica (MARSTON, 2016).

Recentemente, a OMS declarou que a vacina contra o ZIKV só estará disponível em alguns anos. Adicionalmente, afirmou que a vacina adequada e segura para uso em mulheres com idade fértil tem previsão para 2020. Apesar de todos os esforços para desenvolver uma vacina num curto espaço de tempo devido às consequências do vírus, ainda permanece desconhecido a implantação do sistema de vacinação contra o ZIKV. O desenvolvimento de uma vacina pode perdurar por mais de uma década devido às exigências de segurança e eficácia da preparação biológica. Atualmente existem 39 candidatos à vacina em desenvolvimento contra o vírus da Zika em todo o mundo, de acordo com a OMS. Cinco destes entraram ou estão para entrar nos ensaios de fase 1. Nos EUA foi aprovado a GLS-5700, uma vacina gênica (DNA) experimental, para os ensaios clínicos.

5. CONSIDERAÇÕES FINAIS

O Zika vírus foi descoberto na metade do século XX na África, porém apresentou perigo e consequências à saúde humana apenas a partir do ano 2014, sendo relacionado com distúrbios neurológicos e má formação fetal. O ZIKV representa o único arbovírus que é capaz de atravessar a barreira placentária e afetar diretamente a gestação, merecendo atenção especial principalmente nas regiões tropicais. O Brasil possui duas características preocupantes no que se diz respeito ao Zika: primeiro, está na lista dos países tropicais com maior extensão territorial, sendo um cenário adequado para a reprodução e disseminação do vetor *Aedes aegypti*; ao mesmo tempo, exibe uma grande área vegetal e, assim sendo, o processo de urbanização e a falta de qualidade no saneamento básico contribuem para a maior disseminação do vírus através dos mosquitos vetores.

Devido ao continente africano possuir uma carência no sistema de vigilância e na rastreabilidade no sistema de saúde, torna-se difícil restringir e prever qual foi o início da circulação do ZIKV (MEDA et al., 2016). Como consequência, a real incidência e prevalência de microcefalia e da SGB, as duas principais manifestações associadas ao ZIKV, são desconhecidas na África e, por consequência no resto do mundo, acarretando em prejuízos não só para o continente, mas também contribuindo para a dispersão global do vírus.

Alguns fatores celulares e imunológicos favorecem ao neurotropismo do ZIKV e, por este mesmo motivo, provocam os distúrbios neurológicos. Existem moléculas endógenas que agem no combate ao vírus, como o IFN tipo III sintetizado na placenta e IFN tipo I, porém este arbovírus consegue evadir a barreira de defesa e infectar o tecido nervoso. Várias pesquisas estão sendo desenvolvidas para entender detalhadamente a biologia do ZIKV e a patogênese causada pelo mesmo, uma vez que os surtos de epidemia, sobretudo no Brasil, vêm causando uma onda de medo por parte das gestantes por afetar diretamente os recém-nascidos. Segundo o CDC (do inglês, *Central for Disease Control and Prevention*), é preconizado que as mulheres que foram infectadas pelo ZIKV devam aguardar pelo menos dois meses depois do aparecimento dos sintomas para tentar engravidar. Já os cuidados para os homens são maiores, sendo necessário o resguardo de seis meses, para evitar complicações na gestação da parceira. O conhecimento acerca dos mecanismos

envolvidos na replicação e evasão do sistema imunológico, por exemplo, leva ao desenvolvimento de estratégias para combater o vírus, desde delineamento de agentes antivirais até vacinas.

As alterações locais e globais dos ecossistemas que perturbam o equilíbrio entre os vírus e hospedeiros associados ao aumento da urbanização e mudanças no comportamento humano tornam as doenças virais emergentes (DVE) uma ameaça à saúde pública. De acordo com a OMS, existem onze DVE necessitando de atenção imediata, incluindo a síndrome provocada pelo Zika vírus. Drogas antivirais representam uma das principais medidas, entretanto, ainda não são aprovadas terapias-alvo contra o ZIKV. Por outro lado, o trabalho de Kuivanen (2016) relata a obatoclax, saliphe e gencitabina como potentes inibidores da interação entre o ZIKV e células epiteliais humanas, mostrando uma perspectiva futura para tratamento do ZIKV (KUIVANEN et al., 2016). O trabalho de Simonin (2016) aborda o sofosbuvir, um fármaco anti-VHC, como um agente antiviral eficaz contra o ZIKV. Estudos semelhantes e adicionais estão sendo conduzidos para descobrir e elucidar compostos antivirais para o combate deste vírus. Desta forma, ainda não existe uma droga específica contra o ZIKV, sendo abordado na terapêutica apenas a sintomatologia atribuída à síndrome da Zika.

Permanece desconhecido qual o tipo de espécime clínico é o ideal para a detecção do ZIKV. Alguns estudos com pacientes sugerem que o vírus está presente no sangue apenas alguns dias após a infecção. Ainda referente à estes estudos, foi relatado que uma baixa carga viral pode dificultar na detecção do ZIKV (CORMAN et al., 2016).

Apesar do Zika vírus ser da mesma família de outros arbovírus já conhecidos, como o DENV, as consequências da infecção por ZIKV mostra-se muito mais agressiva e gera riscos às gerações futuras. De todos os arbovírus, o ZIKV é o único relatado que é capaz de atravessar a barreira placentária e provocar danos ao feto. Por ter relação direta com microcefalia e a SGB, a urgência para erradicação do vírus e também de seus vetores é imediata. Grupos acadêmicos e institutos de pesquisa de todo o mundo estão focados no estudo deste vírus que vem diminuindo drasticamente a qualidade de vida da população, sobretudo dos recém-nascidos infectados. Não existe tratamento antiviral para o vírus da Zika. Estudos clínicos com candidatos à

vacina estão sendo conduzidos a fim de estabelecer uma vacina segura e efetiva contra o ZIKV.

É preciso, acima de tudo, conhecimento e consciência por parte da população que a síndrome da Zika apenas ocorre se o mosquito vetor entrar em contato e realizar a hematofagia no ser humano. Até que haja uma vacina ou agente antiviral específico contra o ZIKV, cada indivíduo deve contribuir para diminuir a reprodução do *Aedes aegypti* e assim combater a disseminação do vírus, evitando os danos que o mesmo promove para a saúde humana.

6. REFERÊNCIAS

ATIF, M. et al. Zika virus disease: a current review of the literature. **Infection**, v. 44, n. 6, p. 695–705, 2016.

BALDINO, F.; CRISTINA, P.; BELTR, B. The impact of Zika virus in the Brain. p. 1–5, 2017.

BAYER, A. et al. Type III Interferons Produced by Human Placental Trophoblasts Confer Protection against Zika Virus Infection. **Cell Host and Microbe**, v. 19, n. 5, p. 705–712, 2016.

BESNARD, M. et al. Evidence of perinatal transmission of zika virus, French Polynesia, December 2013 and February 2014. **Eurosurveillance**, v. 19, n. 13, p. 8–11, 2014.

CABRAL-CASTRO, M. J. et al. Molecular and serological techniques to detect co-circulation of DENV , ZIKV and CHIKV in suspected dengue-like syndrome patients. **Journal of Clinical Virology**, v. 82, n. December 2015, p. 108–111, 2016.

CALISHER, C.H. et al. Antigenic Relationships between Flaviviruses as Determined by Cross-neutralization Tests with Polyclonal Antisera. **Journal of General Virology**, n. 70, p. 37–43, 1989.

CAMERON, J. S. et al. Toll-like receptor 3 is a potent negative regulator of axonal growth in mammals. **The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience**, v. 27, n. 47, p. 13033–41, 2007.

CAMPOS, G. S.; BANDEIRA, A. C.; SARDI, S. I. Zika Virus Outbreak ,. v. 21, n. 10, p. 1885–1886, 2015.

CAO-LORMEAU, V.-M. et al. Guillain-Barré; Syndrome outbreak associated with Zika virus infection in French Polynesia: a case-control study. **The Lancet**, v. 387, n. 10027, p. 1531–1539, 2016.

CENTERS FOR DISEASE CONTROL. Zika Virus. **Centers for Disease Control and Prevention: Zika Virus Home**, n. March 2015, 2016.

CHAMBERS, T. J. et al. Flavivirus genome organization, expression and replication. **Annu. Rev. Microbiol.**, v.44, p. 649-8, 1990.

CHAN, J. F. W. et al. Zika fever and congenital Zika syndrome: An unexpected emerging arboviral disease. **Journal of Infection**, v. 72, n. 5, p. 507–524, 2016.

CHEN, L. H.; HAMER, D. H. Zika Virus: Rapid spread in the western hemisphere. **Annals of Internal Medicine**, v. 164, n. 9, p. 613–615, 2016.

CORMAN, V. M. et al. Clinical comparison, standardization and optimization of Zika virus molecular detection. **Bulletin of the World Health Organization**, n. April, 2016.

CORNET, M. et al. Isolements d'arbovirus au Sénégal Oriental à partir de moustiques (1972-1977) et notes sur l'épidémiologie des virus transmis par les Aedes, en particulier du virus amaril. Isolation of arboviruses from mosquitoes in Senegal Oriental. Notes on epidemiol. **Cahiers de l'O.R.S.T.O.M., série entomologie médicale et parasitologie**, v. XVII, n. 3, p. 149–163. (In French.), 1979.

COUTARD, B. et al. The Zika virus methyltransferase: structure and functions for drug design. v. 7256, n. December, 2016.

DANG, J. et al. Zika Virus Depletes Neural Progenitors in Human Cerebral Organoids through Activation of the Innate Immune Receptor TLR3. **Cell Stem Cell**, v. 19, n. 2, p. 258–265, 2016.

DE OLIVEIRA, C. S.; DA COSTA VASCONCELOS, P. F. Microcephaly and Zika virus. **Jornal de Pediatria**, v. 92, n. 2, p. 103–105, 2016.

DELVECCHIO, R. et al. Chloroquine inhibits Zika Virus infection in different cellular models. **bioRxiv**, p. 51268, 2016.

DENG YICHU, ZENG LIPING, BAO WEN, XU PINGHUA, Z. G.; MED, C. Experience of integrated traditional Chinese and Western medicine in first case of imported Zika virus disease in China. v. 28, n. 2, p. 106–109, 2016.

DIALLO, D. et al. Zika virus emergence in mosquitoes in Southeastern Senegal, 2011. **PLoS ONE**, v. 9, n. 10, p. 4–11, 2014.

DICK, G. W. A.; KITCHEN, S. F.; HADDOW, A. J. TRANSACTIONS OF THE ROYAL SOCIETY OF. v. 46, n. 5, 1952.

ECDC. Interim guidance for healthcare providers and Zika virus laboratory diagnosis. p. 5, 2016.

ENFISSI, A. et al. Zika virus genome from the Americas. **The Lancet**, v. 387, n. 10015, p. 227–228, 2016.

ENGLA, N. E. W. New england journal. **Perspective**, v. 363, n. 1, p. 1–3, 2010.

FAYE, O. et al. Molecular Evolution of Zika Virus during Its Emergence in the 20 th Century. v. 8, n. 1, p. 1–10, 2014.

FOURGEAUD, L. et al. TAM receptors regulate multiple features of microglial physiology. **Nature**, v. 532, n. 7598, p. 1–15, 2016.

FOY, B. D. et al. Probable Non-Vector-borne Transmission of Zika Virus, Colorado, USA. **Emerging Infectious Diseases**, v. 17, n. 5, p. 880–882, 2011.

GANGULY, S.; WAKCHAURE, R. Editorial A brief review on the immunological responses to zika virus infection in humans. v. 3, n. 5, p. 456–457, 2016.

GARCEZ et al. Zika virus impairs growth in human neurospheres and brain organoids. p. 1–21, 2016.

GONG, Z.; GAO, Y.; HAN, G. Z. Zika Virus: Two or Three Lineages? **Trends in Microbiology**, v. 24, n. 7, p. 521–522, 2016.

GOURINAT, A. C. et al. Detection of zika virus in urine. **Emerging Infectious Diseases**, v. 21, n. 1, p. 84–86, 2015.

HADDOW, A. J. et al. Twelve Isolations of Zika Virus from *Aedes (Stegomyia) africanus* (Theobald) taken in and above a Uganda Forest *. n. 1961, p. 57–69, 1964.

HAMEL, R. et al. Biology of Zika Virus Infection in Human Skin Cells. **Journal of**

virology, v. 89, n. 17, p. 8880–96, 2015.

HAYES, E. B. Zika Virus Outside Africa. v. 15, n. 9, p. 2007–2010, 2009.

HEUKELBACH, J. et al. Zika virus outbreak in Brazil. **Journal of Infection in Developing Countries**, v. 10, n. 2, p. 116–120, 2016.

HOFER, U. Viral Pathogenesis: Tracing the steps of Zika virus. **Nature Reviews Microbiology**, n. May, p. 2016, 2016.

JI, R. et al. TAM Receptors Support Neural Stem Cell Survival, Proliferation and Neuronal Differentiation. **PloS one**, v. 9, n. 12, p. e115140, 2014.

JOHNSON, K.; JI, R. TAM receptors: Two pathways to regulate adult neurogenesis. **Neural Regeneration Research**, v. 10, n. 3, p. 344–345, 2015.

KLEBER GIOVANNI, LUZ; GLAUCO IGOR VIANA DOS, SANTOS; RENATA DE MAGALHÃES, V.-S. et al. Zika Virus Infection in Pregnant Women in Rio de Janeiro — Preliminary Report. **The Lancet Infectious Diseases**, v. 6736, n. 16, p. 2016, 2016.

KOLSKY, M. Philadelphia 1793: Yellow Fever, Race, Medicine and Politics. [s.d.].

KUIVANEN, S. et al. Obatoclax, saliphenylhalamide and gemcitabine inhibit Zika virus infection in vitro and differentially affect cellular signaling, transcription and metabolism. **Antiviral Research**, n. 2017, 2016.

LANCIOTTI, R. S. et al. Genetic and Serologic Properties of Zika Virus Associated with an Epidemic , Yap State ,. v. 14, n. 8, 2008.

LAZEAR, H. M.; NICE, T. J.; DIAMOND, M. S. Interferon- λ : Immune Functions at Barrier Surfaces and Beyond. **Immunity**, v. 43, n. 1, p. 15–28, 2015.

LEE, D. Y. Roles of mTOR Signaling in Brain Development. **Exp.Neurobiol.**, v. 24, n. 1226–2560 (Print), p. 177–185, 2015.

LEMKE, G. Biology of the TAM receptors. **Cold Spring Harbor perspectives in**

biology, v. 5, n. 11, p. 1–18, 2013.

LIANG, Q. et al. Zika Virus NS4A and NS4B Proteins Deregulate Akt-mTOR Signaling in Human Fetal Neural Stem Cells to Inhibit Neurogenesis and Induce Autophagy. **Cell Stem Cell**, v. 19, n. 5, p. 663–671, 2016.

LINDENBACH, B. D.; RICE, C. M. *Flaviviridae : The*. 2007.

LOGAN, I. S. ZIKA-How fast does this virus mutate ? v. 37, n. February, p. 110–115, 2016.

LUZ, K. G.; IGOR, G.; VIEIRA, R. D. M. Febre pelo vírus Zika. v. 24, n. 4, p. 785–788, 2015.

MACNAMARA, F. N. Zika virus: A report on three cases of human infection during an epidemic of jaundice in Nigeria. **Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene**, v. 48, n. 2, p. 139–145, 1954.

MEDA, N. et al. Zika virus epidemic: Africa should not be neglected. **Lancet (London, England)**, v. 388, n. 10042, p. 337–338, 2016.

MEERTENS, L. et al. Axl Mediates ZIKA Virus Entry in Human Glial Cells and Modulates Innate Immune Responses. **Cell Reports**, v. 18, n. 2, p. 324–333, 2017.

MLAKAR, J. . J. et al. Zika Virus Associated with Microcephaly. **New England Journal of Medicine**, v. 374, n. 10, p. 951–8, 2016.

MONLUN et al. Surveillance of circulation of medical interest in the region of eastern Senegal. **Bull Soc Pathol Exot**, v. 86 (1), p. 21-28, 1993.

MUSSO, D. et al. Detection of Zika virus in saliva. **Journal of clinical virology : the official publication of the Pan American Society for Clinical Virology**, v. 68, p. 53–5, 2015a.

MUSSO, D. et al. Potencial sexual transmission of Zika virus. **Emerging infectious diseases**, v. 21, n. 2, p. 359–361, 2015b.

NIEDRIG, M. et al. Evaluation of an indirect immunofluorescence assay for detection of immunoglobulin m (IgM) and IgG antibodies against yellow fever virus. **Clinical and Vaccine Immunology**, v. 15, n. 2, p. 177–181, 2008.

OXFORD, J; LOGAN I.S; POTTER, C.W. *In vivo* selection of na influenza A 2-strain resistant to amantadine. **Nature**, v. 226, p. 82-83.

PORTER, A G.; JÄNICKE, R. U. Emerging roles of caspase-3 in apoptosis. **Cell death and differentiation**, v. 6, n. 2, p. 99–104, 1999.

RICKETSON, R. No Title. p. 1–26, 2016.

ROEHRIG, J. T.; HOMBACH, J.; BARRETT, A. D. T. Guidelines for Plaque-Reduction Neutralization Testing of Human Antibodies to Dengue Viruses. **Viral Immunology**, v. 21, n. 2, p. 123–132, 2008.

SACRAMENTO, C. Q. et al. The clinically approved antiviral drug sofosbuvir impairs Brazilian zika virus replication. **bioRxiv**, n. October 2016, p. 61671, 2016.

SADOVSKY, Y.; CLIFTON, V. L.; KNOFLER, M. Editorial: ZIKA virus and placenta. **Placenta**, v. 40, p. A1, 2016.

SALVADOR, F. S.; FUJITA, D. M. Entry routes for Zika virus in Brazil after 2014 world cup: New possibilities. **Travel Medicine and Infectious Disease**, v. 14, n. 1, p. 49–51, 2016.

SAMPATH, A.; PADMANABHAN, R. Molecular targets for flavivirus drug discovery. **Antiviral Research**, v. 81, n. 1, p. 6–15, 2009.

SCHNEIDER, W. M.; CHEVILLOTTE, M. D.; RICE, C. M. Interferon-stimulated genes: a complex web of host defenses. **Annual review of immunology**, v. 32, p. 513–45, 2014.

SECRETÁRIA DE VIGILÂNCIA EM SAÚDE. **Ministério da Saúde**, 2015.

SHEN, S. et al. Phylogenetic analysis revealed the central roles of two African countries in the evolution and worldwide spread of Zika virus. **Virologica Sinica**, v. 31,

n. 2, p. 118–130, 2016.

SHIOSE, S. et al. Toll-like receptor 3 is required for development of retinopathy caused by impaired all-trans-retinal clearance in mice. **Journal of Biological Chemistry**, v. 286, n. 17, p. 15543–15555, 2011.

SIMONIN, Y. et al. Zika Virus Strains Potentially Display Different Infectious Profiles in Human Neural Cells. **EBioMedicine**, v. 12, p. 161–169, 2016.

SINGH, R. K. et al. Zika Virus - Emergence, evolution, pathology, diagnosis and control: current global scenario and future perspectives - A comprehensive review. **The Veterinary quarterly**, v. 2176, n. August, p. 1–43, 2016.

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, p. 1–11, 2016.

SURVEILLANCE, Z. Algorithm for detecting Zika virus (ZIKV) 1 Sample collection and shipment. p. 1–6, [s.d.].

TANG, H. et al. Zika virus infects human cortical neural progenitors and attenuates their growth. **Cell Stem Cell**, v. 18, n. 5, p. 587–590, 2016.

Testes de laboratório para a infecção pelo vírus Zika. p. 1–5, 2016.

TORJESSEN, I. Zika virus outbreaks prompt warnings to pregnant women. **BMJ (Clinical research ed.)**, v. 352, n. January, p. i500, 2016.

WAHANE, S. D. et al. PI3K-p110-alpha-subtype signalling mediates survival, proliferation and neurogenesis of cortical progenitor cells via activation of mTORC2. **Journal of Neurochemistry**, v. 130, n. 2, p. 255–267, 2014.

WANG, L. et al. From Mosquitos to Humans: Genetic Evolution of Zika Virus. **Cell Host and Microbe**, v. 19, n. 5, p. 561–565, 2016.

WOODS, C. G.; BOND, J.; ENARD, W. Autosomal recessive primary microcephaly (MCPH): a review of clinical, molecular, and evolutionary findings. **American journal**

of human genetics, v. 76, n. 5, p. 717–28, 2005.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. Guidelines for the serological diagnosis of Zika virus infection. n. October, p. 1–2, 2016.

WU, K.-Y. et al. Vertical transmission of Zika virus targeting the radial glial cells affects cortex development of offspring mice. **Cell Research**, v. 26, n. 6, p. 645–654, 2016.

XU, M. et al. Identification of small-molecule inhibitors of Zika virus infection and induced neural cell death via a drug repurposing screen. **Nature Publishing Group**, v. 22, n. 10, p. 1–9, 2016.

ZANLUCA, C. et al. First report of autochthonous transmission of Zika virus in Brazil. **Memorias do Instituto Oswaldo Cruz**, v. 110, n. 4, p. 569–572, 2015.

ZHANG, R. et al. A CRISPR screen defines a signal peptide processing pathway required by flaviviruses. **Nature**, v. 535, n. 7610, p. 164–8, 2016.