

## Zika Virus Fever

**Kleber Giovanni Luz<sup>1</sup>**

**Glaucio Igor Viana dos Santos<sup>1</sup>**

**Renata de Magalhães Vieira<sup>1</sup>**

<sup>1</sup>Universidade Federal do Rio Grande do Norte, Instituto de Medicina Tropical, Natal-RN, Brasil

No segundo semestre de 2014, uma nova doença febril foi registrada em algumas cidades do Nordeste brasileiro.<sup>1</sup> As manifestações clínicas dessa doença não preenchem os critérios para uma doença exantemática clássica, como o sarampo, a rubéola, a escarlatina ou exantema súbito. Apesar de a região Nordeste ser uma área endêmica para o vírus da dengue (DENV), algumas avaliações sorológicas para o DENV foram negativas.

Devido ao fato de alguns pacientes apresentarem edema articular, a infecção pelo vírus chikungunya (CHIKV) também foi investigada, igualmente com resultados sorológicos e exames pela técnica de *polymerase chain reaction* (PCR) negativos para o CHIKV.

Os casos suspeitos estavam presentes nas cidades de Natal, capital do Rio Grande do Norte, e Recife, capital do estado de Pernambuco, entre outras localidades menores. Após extensa investigação desses casos, foi confirmada a circulação do vírus Zika (ZIKV) nessa região do país, registrada nas primeiras publicações sobre sua ocorrência no Rio Grande do Norte e na Bahia.<sup>1,2</sup>

Desde então, médicos infectologistas dedicaram-se à investigação da inédita epidemia. Em maio de 2015, a Organização Pan-Americana da Saúde emitiu um comunicado a respeito do risco de transmissão do vírus Zika (ZIKV) entre algumas cidades nordestinas: casos autóctones atribuídos à cepa asiática do ZIKV, provavelmente trazida ao Brasil por turistas durante a Copa do Mundo de Futebol de 2014, foram confirmados laboratorialmente, alertando para o potencial de difusão global do vírus, de maneira semelhante ao DENV e CHIKV.

O ZIKV foi inicialmente isolado em macacos Rhesus na África, mais precisamente em Uganda, no ano de 1947, e é responsável, nos dias atuais, por uma arbovirose emergente no mundo. Até recentemente, apenas casos humanos esporádicos foram registrados. Em 2007, casos relacionados ao ZIKV foram documentados fora dos continentes asiático e africano, com destaque para uma epidemia na Polinésia Francesa e a circulação do vírus por vários países da Oceania.<sup>3</sup>

O vírus Zika é um vírus ARN – ou vírus RNA, *ribonucleic acid virus*, que tem o ácido ribonucleico como seu material genético. Ele pertence ao gênero *Flavivirus*, família *Flaviviridae*. O genoma consiste em uma molécula de RNA, de cadeia simples e de sentido positivo. Alguns estudos relatam três linhagens principais do ZIKV, uma original da Ásia e duas da África. O ZIKV é transmitido principalmente pelos mosquitos *Aedes aegypti* e *Aedes albopictus*. Também existe a possibilidade de transmissão pela via sexual, por transfusão sanguínea e neonatal, embora não se saiba o real protagonismo dessas vias de transmissão na propagação da infecção.

**Endereço para correspondência:**

**Kleber Giovanni Luz** - Rua Cônego Monte, nº 110, Quintas, Natal-RN, Brasil. CEP: 59037-170

E-mail: klebergluz@gmail.com

Pela análise dos casos diagnosticados no Nordeste brasileiro, pode-se inferir que a incidência dessa infecção viral está intimamente relacionada à proliferação vetorial e, conseqüentemente, às condições sanitárias da região. No município de Natal, por exemplo, a maioria dos casos procediam da Zona Norte da cidade, onde apenas 5% da rede de esgotamento sanitário é adequadamente tratada. Em Natal, os dados entomológicos apontam para presença significativa dos mosquitos *Aedes aegypti* e *Aedes albopictus*. É sempre importante lembrar: além do homem, o ZIKV pode infectar animais, sendo possível que estes venham a desempenhar um papel importante na perpetuação dos casos no Brasil.<sup>1</sup>

A apresentação clínica da infecção por ZIKV é inespecífica e por essa razão, pode ser confundida com outras doenças febris, principalmente dengue e febre chikungunya. Esse aspecto dos achados clínicos, associado ao fato de parte dos pacientes apresentarem sintomas leves e não procurarem atendimento médico, somado à indisponibilidade de testes diagnósticos específicos nas unidades hospitalares, contribui para a subnotificação dos casos e desconhecimento da real incidência da febre pelo vírus Zika.<sup>1</sup> O Ministério da Saúde do Brasil chama a atenção para casos de febre acompanhada de exantema pruriginoso como indicativos de suspeita de infecção pelo ZIKV. Em alguns casos, não pouco frequentes, a infecção se manifesta sem febre. Entretanto, deve-se considerar a possibilidade de reação cruzada com outros flavivírus nos testes sorológicos, superestimando as estimativas epidemiológicas.

A maioria dos pacientes sintomáticos infectados pelo ZIKV apresenta uma doença branda e autolimitada, com duração próxima a uma semana. Recomenda-se o diagnóstico em todo paciente com quadro agudo de febre baixa, cefaléia e *rash* maculopapular pruriginoso ou não. Enquanto na dengue, a fragilidade capilar justifica a possibilidade de a doença evoluir com manifestações hemorrágicas e implica prognóstico reservado, na febre por ZIKV, os principais sintomas são febre, cefaleia e exantema maculopapular pruriginoso. A prova do laço é, portanto, uma ferramenta importante para o manejo dos pacientes nas unidades de pronto-atendimento, visto que pode indicar casos de infecção pelo vírus da dengue.<sup>4</sup>

Apesar de tratar-se de uma doença de evolução benigna, a maioria dos pacientes procuram atendimento médico, principalmente em prontos-socorros. Assim, a epidemia foi responsável por um aumento significativo do número de pacientes atendidos nos serviços públicos de urgência e emergência, com conseqüente superlotação.

Em alguns grupos, a febre pelo ZIKV apresenta certas peculiaridades. Nas crianças, o quadro cutâneo pode ser atípico, caracterizado, por exemplo, de lesões maculares com tendência à confluência, lesões vesiculares, e até mesmo tendência à recorrência sob determinados fatores precipitantes, como estresse. Em imunossuprimidos, é possível a ocorrência de quadros com complicações viscerais graves, prolongados ou fatais, como acontece com outras infecções virais nesse segmento da população.<sup>1</sup>

Embora a doença tenda a evoluir de forma favorável, há relatos de complicações neurológicas tardias, provavelmente imunomediadas, como a síndrome de Guillain-Barré (SGB), relatada tanto nos surtos ocorridos na Polinésia Francesa (na última década) como nas epidemias recentes no Rio Grande do Norte e na Bahia (Brasil). Portanto, os clínicos devem estar atentos para quadros de fraqueza nos membros inferiores, observados em pacientes com quadro sugestivo de ZIKV. O diagnóstico da SGB é baseado principalmente – além das manifestações clínicas de fraqueza muscular nos membros inferiores – na clássica dissociação proteíno-citológica no líquido cefalorraquidiano. Algumas vezes, esse achado não se revela em uma primeira punção lombar, sendo necessário que se repita a punção para que se evidencie tal alteração. Em alguns casos de SGB causados pelo ZIKV, o surgimento das manifestações clínicas é bastante precoce, cerca de duas semanas após a infecção clinicamente manifesta. Casos de maior gravidade poderão ocorrer por descompensação da doença de base, como nos diabéticos e cardiopatas.<sup>1</sup>

Ainda, há que se considerar a implicação da infecção pelo ZIKV em gestantes na ocorrência de microcefalia em recém-nascidos. Esta hipótese foi levantada após a detecção do aumento inesperado no número de casos de microcefalia, inicialmente em Pernambuco e posteriormente em outros da região Nordeste do Brasil, a partir de outubro de 2015.<sup>5</sup> Em novembro de 2015, o Ministério da Saúde confirmou a relação entre a infecção pelo vírus Zika e a ocorrência de microcefalia. A presença do vírus foi identificada por pesquisadores do Instituto Evandro Chagas (IEC) em amostras de sangue e tecidos de um recém-nascido no Ceará que apresentava microcefalia e outras malformações congênitas.<sup>6</sup>

A testagem para ZIKV encontra-se entre as medidas indicadas pelo Ministério da Saúde no protocolo que define os procedimentos preliminares a serem adotados para a vigilância dos casos de microcefalia no Brasil.<sup>7</sup>

Laboratorialmente, na maioria das vezes, o hemograma não exhibe alterações. Leucopenia, linfocitose e plaquetopenia são possíveis, embora incomuns e inespecíficas. O diagnóstico definitivo é realizado por meio de exames dispendiosos e – com raras exceções – disponíveis apenas em alguns centros de referência, caso da *reverse transcription polymerase chain reaction* (RT-PCR).

Sorologias, como a realizada pela técnica ELISA, podem ser positivas após a fase sintomática da doença, adquirindo importância enquanto diagnóstico retrospectivo para fins epidemiológicos. Entretanto, deve-se lembrar que a sorologia pode ter menor especificidade em regiões onde circulam diferentes flavivírus e, nesse contexto, o RT-PCR assume grande relevância. O governo do Brasil tem empreendido esforços no sentido de disponibilizar testes sorológicos para os casos suspeitos.<sup>1</sup>

Todavia, não existem guias que orientem o tratamento. Assim, o manejo depende de relatos de outras epidemias (asiáticas e africanas) e da experiência adquirida na abordagem de outras arboviroses, como dengue. O tratamento da febre Zika inclui, basicamente, repouso, hidratação e tratamento sintomático. O uso de anti-inflamatórios não hormonais é contraindicado, devendo ser reavaliado naqueles que se utilizam, com frequência, desses medicamentos para doenças reumatológicas. Os casos de SGB deverão ser imediatamente tratados, em ambiente hospitalar, sendo às vezes necessário suporte de terapia intensiva. O uso da imunoglobulina é necessário nesses casos. E, em casos especiais, a plasmáfereze.

Devido à sobreposição dos sintomas nas diferentes arboviroses, o diagnóstico específico de ZIKV em regiões tropicais representa um desafio. Ademais, em períodos de chuvas, outras doenças também devem ser consideradas, como a leptospirose. Farmacodermia é sempre um diagnóstico diferencial importante, face à automedicação de muitos pacientes por questões culturais, e por constituir um processo de evolução rápida e potencialmente fatal.<sup>8-10</sup>

Para a equipe de saúde, mostra-se necessário treinamento específico e maior vigilância de sinais e sintomas indicativos de evolução atípica ou grave da infecção. Deve-se disponibilizar uma educação médica continuada sobre o tema, haja vista a maioria dos pacientes serem conduzidos clinicamente, por médicos generalistas lotados em unidades de pronto-atendimento.

Haja vista a proliferação do mosquito ser diretamente proporcional às péssimas condições sanitárias, e dengue, chikungunya e ZIKV compartilharem o mesmo vetor, o Estado deve implementar medidas efetivas para o controle da doença, com especial enfoque na educação da população. Outrossim, o complexo contexto epidemiológico da co-circulação desses três vírus deve ser considerado em futuras pesquisas.

## Referências

1. Zanoluca C, Melo VCA, Mosimann ALP, Santos GIV, Santos CND, Luz K. First report of autochthonous transmission of Zika virus in Brazil. *Mem Inst Oswaldo Cruz*. 2015 jun;110(4):569-72.
2. Campos GS, Bandeira AC, Sardi SI. Zika Virus outbreak, Bahia, Brazil. *Emerg Infect Dis*. 2015 Oct;21(10):1885-6.
3. Faye O, Dupressoir A, Weidmann M, Ndiaye M, Alpha Sall A. One-step RT-PCR for detection of Zika virus. *J Clin Virology*. 2008 Sep;43(1):96-101.
4. Musso D, Cao-Lormeau VM, Gubler DJ. Zika virus: following the path of dengue and chikungunya? *Lancet*. 2015 Jul;386(990):243-4.
5. Ministério da Saúde (BR). Secretaria de Vigilância em Saúde. Situação epidemiológica de ocorrência de microcefalias no Brasil, 2015. *Bol Epidemiol*. 2015;46(34):1-3.
6. Ministério da Saúde (BR). Ministério da Saúde confirma relação entre vírus Zika e microcefalia [Internet]. Brasília: Ministério da Saúde; 2015. [citado em 2015 dez 01]. Disponível em: <http://portalsaude.saude.gov.br/index.php/cidadao/principal/agencia-saude/21014-ministerio-da-saude-confirma-relacao-entre-virus-zika-e-microcefalia>
7. Ministério da Saúde (BR). Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. Nota informativa nº1, de 17 de novembro de 2015. Procedimentos preliminares a serem adotados para a vigilância dos casos de microcefalia no Brasil [Internet]. Brasília: Ministério da Saúde; 2015 [acesso 2015 nov 30]. Disponível em: <http://portalsaude.saude.gov.br/images/pdf/2015/novembro/18/microcefalia-nota-informativa-17nov2015-c.pdf>
8. Hayes EB. Zika virus outside Africa. *Emerg Infect Dis*. 2009 Sep;15(9):1347-50.
9. Foy BD, Kobylinski KC, Chilson Foy JL, Blitvich BJ, Travassos da Rosa A, Haddock AD, et al. Probable non-vector-borne transmission of Zika virus, Colorado, USA. *Emerg Infect Dis*. 2011 May;17(5):880-2.
10. Duffy MR, Tai-Ho C, Hancock WT, Powers AM, Kool JL, Lanciotti RS, et al. Zika virus outbreak on Yap Island, Federated States of Micronesia. *N Engl J Med*. 2009 Jun;360(24):2536-43.