

Zika vírus: desafios da saúde pública no Brasil

Zika virus: challenges of public health in Brazil

Comissão de Epidemiologia da Abrasco*

Em outubro de 2014, um surto de uma doença exantemática febril de etiologia desconhecida foi identificado no Rio Grande do Norte, Nordeste do Brasil, cujas manifestações clínicas eram febre baixa ou nenhuma febre, exantema maculopapular, prurido, artralgia e edema de membros, com duração de 4 – 7 dias¹. Nos meses seguintes, casos semelhantes foram identificados em outros estados do Nordeste e a seguir em outras regiões do país. No início de maio de 2015, o vírus zika (ZIKV), um arbovírus que até então não tinha circulado no Brasil tampouco na América Continental, foi confirmado por testes de RT-PCR em 16 de 46 amostras da Bahia e Rio Grande do Norte². Em um curto período de tempo, a infecção por ZIKV foi confirmada em diferentes estados brasileiros, espalhando-se para vários países da América Latina e Caribe, além de casos reportados nos Estados Unidos e Europa.

Em novembro de 2015, o Ministério da Saúde decretou Emergência em Saúde Pública e, em fevereiro de 2016, a Organização Mundial da Saúde identificou a situação emergencial de importância internacional, facilitando as iniciativas de investigação e de controle da doença no país.

A circulação de ZIKV ocorreu simultaneamente a epidemias de dengue (DENV) de grandes proporções em regiões densas e cronicamente infestadas pelo *Aedes aegypti*, e concomitantemente à circulação de outro arbovirus emergente, o chikungunya (CHIKV)^{3,4}. Esses três arbovirus (DENV, CHIKV e ZIKV) têm o mosquito *Aedes aegypti* como principal vetor.

A cocirculação dos vírus dengue, chikungunya e zika no Brasil dificulta o manejo clínico dos pacientes, tem implicações na transmissão em idosos, grávidas e crianças pequenas, além de apresentar ainda limitada retaguarda laboratorial.

*Comissão de Epidemiologia da Abrasco: Maria Amélia Veras (Coordenadora), Antonio Augusto Moura (Vice-coordenador), Rosely Sichieri, Rosana Aquino, Bernardo Horta, Wolney Conde, Eleonora D'Orsi e Sandhi Barreto

Membros: Sergio William Viana Peixoto, Josélia Oliveira Araújo Firmo, Reinaldo Souza dos Santos, José Ueleros Braga, Maria Amélia Veras, Manoel Carlos Sampaio Ribeiro, Paulo Rossi Menezes, Ronir Raggio Luiz, Rosely Sichieri, Claudia Leite Moraes, Sonia Isoyama Venâncio, Lenise Mondini, Edna Massae Yokoo, Maria Inês Couto de Oliveira, Rosana Aquino, Susan Pereira, Kátia Silveira da Silva, Vania Matos Fonseca, Francisco de Assis Acúrcio, Palmira de Fátima Bonolo, Bernardo Horta, Fernando Wehrmeister, Ricardo Kuschembequer, Sotero Mengue, Wolney Conde, Renata Levy, Arthur Eumann Mesas, Ana Maria Rigo Silva, Maria Teresa Bustamante Teixeira, Isabel Cristina Gonçalves Leite, Antonio Augusto Moura da Silva, Rosângela Fernandes Lucena Batista, Luciana Barcelos Teixeira, Maria de Lourdes Drachler, Eleonora D'Orsi, Antonio Fernando Boing, Mauro Sanchez Niskier, Wildo Navegantes de Araújo, Ethel Leonor Noia Maciel, Maria Carmem Viana Caputi, Otaliba Libânio de Morais Neto, Cristiana Maria Toscano

<http://www.abrasco.org.br/site/sites/comissaodeepidemiologia/composicao/>

O impacto da cocirculação viral ainda é pouco conhecido. Como no caso de reinfeção pelos diferentes sorotipos do DENV, a interação de arboviroses (dengue sorotipos 1-4, CHIKV e ZIKV) poderia teoricamente resultar em viremias mais intensas ou outras alterações imunológicas⁵ que poderiam ser o gatilho para doenças autoimunes como a Síndrome de Guillain-Barré.

A associação dos casos de microcefalia com a infecção de gestantes por ZIKV foi apresentada recentemente por meio de imagens e análises virológicas e patológicas fetais⁶, e confirmada por estudos brasileiros por meio de identificação e sequenciamento do vírus em líquido amniótico de duas gestantes que tiveram infecção durante a gravidez e fetos com microcefalia^{7,8}. Embora a microcefalia esteja vinculada a muitas exposições ambientais e genéticas, ao uso de drogas durante a gestação, além de infecções como rubéola, toxoplasmose e citomegalovírus, entre outras, a associação com a infecção pelo ZIKV acompanha o aumento de casos de microcefalia e outras malformações neurológicas no Brasil desde 2015⁹.

Até 12 de março de 2016, o Centro de Operações de Emergências em Saúde Pública sobre Microcefalias do Ministério da Saúde (MS) divulgou a confirmação de 863 casos de microcefalia e/ou alteração do sistema nervoso central (SNC) sugestivos de infecção congênita, ainda com o critério vigente de perímetro cefálico de 32 cm para recém-nascidos com 37 ou mais semanas de gestação¹⁰. No dia 10 de março, esse ponto de corte foi reduzido para 31,9 centímetros para meninos e 31,5 centímetros para meninas. A investigação de 6680 casos de microcefalia já descartou 1349, sendo 97 casos de microcefalia e outras alterações neurológicas confirmadas por critério laboratorial específico para vírus zika (técnica de PCR e sorologia)¹⁰.

Outras hipóteses, nunca confirmadas, foram aventadas para explicar o aumento de microcefalia, entre elas, a suposição de que esta e outras malformações estão associadas com o uso do larvicida piriproxifeno. Além de evidências em estudos recentes que vinculam as alterações neurológicas de bebês e a infecção prévia da gestante pelo ZIKV, vale lembrar que na epidemia na Polinésia Francesa em 2013-2014, onde não se utilizou este larvicida, foram constatados casos de microcefalia em estudo retrospectivo¹¹, e que o município do Recife, um dos locais mais afetados pela epidemia de zika e maior número de casos de microcefalia⁹, não utilizou o referido larvicida.

A transmissão do vírus Zika no Brasil traz muitas preocupações: o contexto social e ecológico nas Américas, particularmente no Brasil, favorece a propagação de arbovirus e a ocorrência de casos graves associados à cocirculação viral; a estratégia atual para combater o vetor na maioria das áreas tem se mostrado ineficaz; as condições climáticas e ambientais são adequadas para a atividade e reprodução do vetor; cidades lotadas com intenso fluxo de viajantes torna o Brasil não só vulnerável a grandes surtos, mas também um ponto de dispersão dos casos para o resto do mundo.

Apesar das dificuldades econômicas e políticas enfrentadas pelo país, grupos de pesquisa e instituições estão trabalhando intensamente para responder a esse enorme desafio para a saúde pública mundial. Vários estudos têm sido sugeridos e estão em andamento para responder perguntas básicas sobre esta doença emergente, porém ainda pouco se sabe. Uma agenda científica foi proposta em uma articulação entre o Ministério de Ciência e Tecnologia e a Fundação Oswaldo Cruz, aconselhando seis linhas abrangentes de investigação, que vai da

produção de conhecimento sobre a infecção, a doença e os desfechos, desenvolvimento de testes diagnósticos, protocolos de manejo clínico e desenvolvimento de vacinas, ao lado de intervenções sobre o sistema de saúde¹². Entre as várias perguntas ainda não esclarecidas, podemos destacar algumas: qual a real dimensão da epidemia de ZIKV no Brasil? Qual o percentual de gestantes acometidas e entre elas qual a proporção de bebês que apresentam alterações neurológicas? Quais as características imunológicas das gestantes que facilitam a infecção do feto? Que perfil genético do feto ou que tipo de resposta imune atuam para desencadear quadros mais graves de acometimento neurológico? Como se comporta a dinâmica temporal e espacial de distribuição de vetores infectados pelo ZIKV e sua relação com casos assintomáticos e sintomáticos? Como se dá a interação entre o *Aedes aegypti* e o ZIKV? Existem outros vetores com potencial de transmissão? Quais serão as implicações clínicas da cocirculação de ZIKV e outros flavivírus?

Estas são apenas algumas das muitas questões a serem respondidas. A rápida expansão aparente de área de transmissão ZIKV no Brasil deve agora ser vista como um desafio emergente de saúde pública, não só para o país, como para toda a América. Vários estudos epidemiológicos estão sendo conduzidos ou encontram-se em fase de planejamento no país com o objetivo de se conhecer a doença do ponto de vista clínico, epidemiológico e laboratorial. Modelos animais têm sido sugeridos para investigar como o vírus afeta o tecido nervoso; outros grupos de pesquisa procuram vias bioquímicas e proteínas no sistema nervoso central, alvos da infecção congênita e possíveis *locus* terapêuticos.

São identificados esforços de síntese de uma vacina protetora e imunoterápicos, além de realização de reação sorológica sensível e específica, com pequena reação cruzada a outros flavivírus.

PERSPECTIVAS

Diante do desafio de se enfrentar uma doença ainda pouco conhecida e com poucos recursos diagnósticos, cabem algumas propostas, entre elas: fortalecer o Sistema Único de Saúde (SUS) e o sistema complexo de vigilância epidemiológica para detecção de casos suspeitos; reforçar rede de apoio e assistência aos pacientes acometidos; organizar rede de laboratórios com critérios bem definidos para investigação de suspeitos utilizando-se reação PCR até a disponibilidade de exames sorológicos; investir de forma arrojada no controle de vetores, na formação de profissionais de saúde e na participação da comunidade no enfrentamento da epidemia; utilizar com rigor técnico os larvicidas e inseticidas conhecidos, além de substâncias alternativas que obtiverem prévia avaliação da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) e eficácia comprovada, e métodos de controle biológico que não agriem o meio ambiente; aprimorar os sistemas de informação em saúde do Departamento de Informática do SUS (DATASUS) como o Sistema de Informação sobre Mortalidade (SIM), Sistema de Informações sobre Nascidos Vivos (SINASC), o Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN) e o Sistema de Informação Hospitalar (SIH) para continuar trazendo informações de referências para direcionar investigações epidemiológicas específicas.

Na área de pesquisa deve-se coordenar esforços de pesquisa com a integração de grupos no sentido de racionalizar e aumentar a rapidez de respostas sobre os vários aspectos da doença no país. Para tanto, sugere-se divulgar protocolos de investigação em andamento para facilitar a comparação de resultados; simplificar o intercâmbio de materiais biológicos e resultados parciais de pesquisas; propor e conduzir estudos multicêntricos. Fortalecer o Departamento de Ciência e Tecnologia (DECIT) no sentido de formular, implementar e priorizar agenda de pesquisa de interesse nacional.

A Associação Brasileira de Saúde Coletiva (Abrasco) pode promover a integração de esforços, estimulando, mediando e auxiliando a formação de redes de pesquisa que atuem de forma solidária, potencializando investimentos e racionalizando empenhos e competências. Pode e deve, na condição de associação de caráter científico com grande respeitabilidade no país, contribuir com o diálogo entre a academia, em especial os grupos envolvidos com as pesquisas, a população e o governo, divulgando os resultados dos estudos, informando políticas e estimulando a sua aplicação imediata.

Comissão de Epidemiologia da Abrasco
Março de 2016

REFERÊNCIAS

- Zanluca C, Mel VCAD, Mosimann AP, Santos GIVD, Santos CNDD, Lu K. First report of autochthonous transmission of Zika virus in Brazil. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 2015; 110(4): 569-72.
- Campos GS, Bandeira AC, Sardi SI. Zika virus outbreak, Bahia, Brazil. *Emerg Infect Dis* 2015; 21(10): 1885-6.
- Roth A, Mercier A, Lepers C, Hoy D, Duituturaga S, Benyon E, et al. Concurrent outbreaks of dengue, chikungunya and Zika virus infections – an unprecedented epidemic wave of mosquito-borne viruses in the Pacific 2012-2014. *Euro Surveill* 2014; 19(41): 2-9.
- Ioos S, Mallet HP, Leparç Goffart I, Gauthier V, Cardoso T, Herida M. Current Zika virus epidemiology and recent epidemics. *Med Mal Infect* 2014; 44(7): 302-7.
- Coffey LL, Forrester N, Tsetsarkin K, Vasilakis N, Weaver SC. Factors shaping the adaptive landscape for arboviruses: implications for the emergence of disease. *Future Microbiol* 2013; 8(2): 155-76.
- Mlakar J, Korva M, Tul N, Popovic M, Poljšak-Prijatelj M, Mraz J et al. Zika virus associated with microcephaly. *N Engl J Med* 2016; 374(10): 951-8.
- Calvet G, Aguiar RS, Melo AS, Sampaio SA, de Filippis I, Fabri A, et al. Detection and sequencing of Zika virus from amniotic fluid of fetuses with microcephaly in Brazil: a case study. *Lancet Infect Dis*, 2016. Disponível em: [http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099\(16\)00095-5](http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099(16)00095-5) (Acessado em 21 de março de 2016).
- Brasil P, Pereira JP Jr, Raja Gabaglia C, Damasceno L, Wakimoto M, Ribeiro et al. Zika virus infection in pregnant women in Rio de Janeiro - Preliminary Report. *N Engl J Med* 2016; Mar 4. [Epub ahead of print].
- Teixeira MG, Conceição N, Costa M, Oliveira WK, Nunes ML, Rodrigues LC. The Epidemic of Zika Virus – Related Microcephaly in Brazil: Detection, Control, Etiology, and Future Scenarios. *Am J Public Health* 2016; 106(4): 601-605.
- Brasil. Ministério da Saúde. Monitoramento dos casos de microcefalia no Brasil. *Inf Epidemiol SUS* 2016; 17. Disponível em: <http://portalsaude.saude.gov.br/images/pdf/2016/marco/16/COES-Microcefalias--Informe-Epidemiol--gico-17--SE-10-2016--16mar2016-13h.pdf> (Acessado em 21 de março de 2016).
- Cauchemez S, Besnard M, Bompard P, Dub T, Guillemette-Artur P, Eyrolle-Guignot D, et al. Association between Zika virus and microcephaly in French Polynesia, 2013-15: a retrospective study. *Lancet* 2016, Mar 15.
- Barreto ML, Barral-Neto M, Stabeli R, Almeida-Filho N, Vasconcelos PF, Teixeira M, Buss P, Gadelha P. Zika virus and microcephaly in Brazil: a scientific agenda. *Lancet* 2016; 387(10022): 919-21. Disponível em: www.thelancet.com (Acessado em 23 de fevereiro de 2016).