

RSP<http://www.rsp.fsp.usp.br/>Revista de
Saúde Pública

Arboviroses emergentes no Brasil: desafios para a clínica e implicações para a saúde pública

Maria Rita Donalisio^I, André Ricardo Ribas Freitas^{II,III}, Andrea Paula Bruno Von Zuben^{II}^I Departamento de Saúde Coletiva. Faculdade de Ciências Médicas. Universidade Estadual de Campinas. Campinas, SP, Brasil^{II} Programa Municipal de Controle de Arboviroses. Departamento de Vigilância em Saúde. Secretaria Municipal de Saúde de Campinas. Campinas, SP, Brasil^{III} Faculdade de Medicina São Leopoldo Mandic. Campinas, SP, Brasil

RESUMO

Notifica-se a emergência de arboviroses em diferentes regiões do planeta em decorrência de mudanças genéticas no vírus, alteração da dinâmica populacional de hospedeiros e vetores ou por fatores ambientais de origem antropogênica. É notável a capacidade de adaptação desses vírus e a possibilidade de emergirem e se estabelecerem em novas áreas geográficas. No contexto epidemiológico brasileiro, os arbovírus de maior circulação são DENV, CHIKV e ZIKV, embora existam outros com potencial de disseminação no País. O impacto da cocirculação viral ainda é pouco conhecido, a qual teoricamente resultaria em viremias mais intensas ou outras alterações imunológicas que poderiam ser o gatilho para doenças autoimunes, como a síndrome de Guillain-Barré. O impacto na morbidade e mortalidade se intensifica à medida que extensas epidemias pressupõem grande número de indivíduos acometidos, casos graves e implicações sobre os serviços de saúde, principalmente diante da ausência de tratamento, vacinas e medidas efetivas de prevenção e controle.

DESCRITORES: Dengue. Infecção pelo Zika vírus. Febre de Chikungunya. Infecções por Arbovirus, epidemiologia. Doenças Transmissíveis Emergentes.

Correspondência:

Maria Rita Donalisio
Rua Tessalia Vieira de Camargo, 126
Cidade Universitária Zeferino Vaz
13083-887 Campinas, SP, Brasil
E-mail: donalisi@fcm.unicamp.br

Recebido: 24 dez 2015

Aprovado: 7 mar 2016

Como citar: Donalisio MR, Freitas ARR, Von Zuben APB. Arboviroses emergentes no Brasil: desafios para a clínica e implicações para a saúde pública. Rev Saude Publica. 2017;51:30.

Copyright: Este é um artigo de acesso aberto distribuído sob os termos da Licença de Atribuição Creative Commons, que permite uso irrestrito, distribuição e reprodução em qualquer meio, desde que o autor e a fonte originais sejam creditados.



EMERGÊNCIA DE ARBOVÍRUS

Os arbovírus (ARthropod BORne VIRUS) têm sido motivo de grande preocupação em saúde pública em todo o mundo. Esse conjunto é composto por centenas de vírus que compartilham a característica de serem transmitidos por artrópodes, em sua maioria mosquitos hematófagos, embora não tenham necessariamente relação filogenética²⁶. Os vírus mais importantes para a saúde humana são os transmitidos por culicídeos, principalmente dos gêneros *Culex* e *Aedes*, embora existam arbovírus transmitidos por outros artrópodes, como flebotomíneos e também em carrapatos²⁶.

A maior parte dos arbovírus pertence aos gêneros *Alphavirus* (família *Togaviridae*) e *Flavivirus* (família *Flaviviridae*); outros membros de importância para a saúde humana são das famílias *Bunyaviridae*, *Reoviridae* e *Rhabdoviridae*²⁶.

Esse grupo de RNA vírus apresenta grande plasticidade genética e alta frequência de mutações, o que permite adaptações a hospedeiros vertebrados e invertebrados³. Arbovírus, em geral, circulam entre os animais silvestres, com alguma especificidade por hospedeiros e mantendo-se em ciclos enzoóticos em poucas espécies de vertebrados e invertebrados. O homem ou animais domésticos geralmente são hospedeiros acidentais¹⁴. É o que ocorre na circulação da febre amarela, que se apresenta no Brasil em surtos silvestres, sem características cíclicas, associados com epizootias. Observaram-se a expansão geográfica da circulação do vírus amarelo de 2000 a 2009²⁴ e a reemergência na região Centro-Oeste e Sudoeste, a partir de 2014. Outro exemplo de ciclo enzoótico envolve o vírus Mayaro (MAYV), transmitido principalmente por mosquitos silvestres do gênero *Haemagogus* e cujos hospedeiros vertebrados são mamíferos. No homem, causa febre, cefaleia, exantema e artralgia; porém, não se observa transmissão sustentada. Há evidências da capacidade de adaptação do MAYV a ciclos alternativos envolvendo aves e o homem¹⁴.

O vírus do Nilo Ocidental (WNV) pode causar epidemias inclusive em áreas urbanas, como ocorre nos Estados Unidos. É transmitido por mosquitos do gênero *Culex* e tem as aves como principais reservatórios²⁶. Alguns vírus perderam a exigência de amplificação enzoótica e produzem epidemias urbanas tendo exclusivamente o homem como amplificador vertebrado. É o caso dos vírus da Dengue (DENV), Chikungunya (CHIKV) e, mais recentemente, Zika (ZIKV)²⁶.

Vale destacar a identificação de linhagem emergente do vírus amarelo na região Sul em 2008²⁴, com a participação de *Haemagogus leucocelaenus* como principal vetor e *Aedes serratus* na transmissão². O encontro deste último vetor em matas próximas a áreas urbanas também no Sudeste do Brasil sinaliza o potencial de ocorrência de ciclos periurbanos de febre amarela². No atual contexto epidemiológico brasileiro, os arbovírus de maior circulação são DENV, CHIKV e ZIKV, além do vírus da febre amarela e de outros arbovírus com potencial de disseminação no País¹⁴.

Já está bem documentada a dramática disseminação de dengue nas Américas nas últimas décadas, com mais de dois milhões de casos notificados em 2015 (até 8 de dezembro), sendo 1,5 milhão no Brasil, com 811 óbitos e taxa de incidência de 763 por 100 mil habitantes^a.

Outro arbovírus emergente é o CHIKV, que iniciou expansão pandêmica a partir de 2004. Uma mutação ocorrida em uma linhagem africana do CHIKV permitiu boa adaptação ao vetor *A. albopictus* por meio de alteração em uma proteína do envelope viral E1 (E1-A226V), que foi seguida de outros passos adaptativos. Aumentou a habilidade de o CHIKV infectá-lo e disseminar-se naquele vetor, espécie abundante nas ilhas do Oceano Índico e em outras regiões da Ásia³. Essa adaptação favoreceu a expansão da virose em áreas urbanas e periurbanas naquele continente e aumentou o risco de epidemias em outras regiões tropicais, subtropicais e mesmo temperadas, como Europa²³. A transmissão autóctone de uma linhagem asiática de CHIKV sem essas mutações foi registrada no Caribe a partir do final de 2013¹³. No Brasil, detectou-se transmissão autóctone em setembro de 2014 no Amapá, disseminando-se por outros estados brasileiros^{1,21}.

^a Pan American Health Organization. Dengue. Washington (DC); s.d [citado 2015 dez 22]. Disponível em: http://www.paho.org/hq/index.php?option=com_topics&view=article&id=1&Itemid=40734

O ZIKV, identificado pela primeira vez em Uganda em 1947, teve o primeiro surto documentado apenas em 2007 na Micronésia e, desde então, ampliou-se a área de transmissão em ilhas do Oceano Pacífico, com destaque para uma grande epidemia na Polinésia em outubro de 2013^{5,18}. A partir de abril de 2015, foi confirmada transmissão autóctone de ZIKV na Bahia¹ e, em seguida, no Rio Grande do Norte, em Pernambuco, no Rio de Janeiro, em São Paulo e em outros estados, com pacientes apresentando quadro clínico de febre exantemática^a. Nos meses seguintes, a transmissão de ZIKV foi confirmada em vários países das Américas – Colômbia, em outubro; Guatemala, El Salvador e Suriname, em novembro; Honduras, Panamá, Venezuela, México e Paraguai, em dezembro –, nos quais a transmissão provavelmente esteve associada ao vetor *A. aegypti*. Mudanças genéticas entre linhagens virais permitiram melhor adaptação ao vetor e à transmissão humana⁸.

A cocirculação de infecção por DENV, CHIKV e ZIKV no Brasil dificulta o manejo clínico em razão de similaridades, tem implicações na transmissão em idosos, grávidas e crianças pequenas, e apresenta ainda limitada retaguarda laboratorial. O impacto da cocirculação desses vírus ainda é pouco conhecido. Como no caso de reinfeção pelos diferentes sorotipos do DENV, a interação de arbovíroses (DENV sorotipos 1-4, CHIKV e ZIKV) poderia teoricamente resultar em viremias mais intensas ou outras alterações imunológicas que, por sua vez, agiriam como gatilho para doenças autoimunes, como a síndrome de Guillain-Barré^{4,5,12,18}.

Outros arbovírus da família *Flaviviridae* constituem ameaça real de circulação epidêmica no Brasil, entre eles, o WNV, a arbovirose de maior dispersão no mundo. A partir de sua introdução em 1999, tem sido registrada uma rápida expansão geográfica nas Américas. Na primeira década do século XXI, uma variação fenotípica viral permitiu o aumento da eficiência de transmissão nos mosquitos *Culex ssp*⁶. No Brasil, indícios sorológicos de circulação viral foram detectados em várias espécies de vertebrados no Pantanal matogrossense e no Nordeste, alertando sobre a possibilidade de ocorrência de casos humanos na região^{17,20}. Em 2014, o primeiro caso humano de doença neuroinvasiva pelo WNV no Brasil foi confirmado sorologicamente em morador de área rural do estado do Piauí²⁵. Vírus como o MAYV, do gênero *Alphavirus*, e o vírus Oropouche (OROV), do gênero *Orthobunyavirus* e da família *Bunyaviridae*, têm sido frequentemente identificados na região Amazônica em pacientes com quadros febris inespecíficos ou com comprometimento neurológico^{7,15,16}. Outros arbovírus têm sido isolados em humanos no Brasil, como o vírus da encefalite de Saint Louis, em caso suspeito de dengue no estado de São Paulo¹⁹, Ilhéus, Rocio¹⁴ e Bussuquara¹⁴ (gênero *Flavivirus*), sugerindo possível emergência.

APRESENTAÇÃO CLÍNICA DAS ARBOVIROSES

As manifestações clínicas de infecção por arbovírus podem variar desde a doença febril leve e indiferenciada a síndromes febris neurológicas, articulares e hemorrágicas. Com frequência, os quadros graves são conhecidos somente após circulação viral em extensas epidemias, muitas vezes mostrando impacto imprevisível na morbidade e mortalidade, enquanto a ocorrência, até então, restringia-se a casos isolados ou pequenos surtos.

A ocorrência de óbitos em epidemias pelo CHIKV não era conhecida até a epidemia da Ilha Reunião no Oceano Índico, quando foram registrados quadros neurológicos graves (encefalites com óbitos e sequelas) e transmissão periparto com encefalite e retardo no desenvolvimento neuropsicomotor em crianças⁹. Da mesma forma, a infecção pelo ZIKV era considerada doença exantemática benigna com sintomas leves e autolimitada uma vez que poucos casos eram conhecidos. O quadro se modificou, porém, durante a epidemia de outubro de 2013 a março de 2014 na Polinésia Francesa, com 29 mil casos estimados e notificação de quadros neurológicos (encefalites, mielites e paralisia periférica) associados ao ZIKV^{12,18}. Além disso, houve aumento de oito vezes na ocorrência de síndrome de Guillain-Barré naquela localidade durante o período da epidemia, sugerindo contribuição desse vírus na etiologia dos casos^{12,18}. Após a emergência do ZIKV no Brasil e restante das Américas, a infecção foi associada à síndrome de Guillain-Barré, a encefalites fatais em adultos, a óbitos fetais, microcefalia e outras malformações fetais (síndrome do Zika congênito).

A dengue, após sua reemergência em contexto de grandes epidemias, hiperendemicidade e cocirculação de vários sorotipos, também tem sido associada ao aumento de casos graves em várias partes do mundo. A imunidade obtida em infecções anteriores leva à amplificação mediada por anticorpos ADE (*antibody dependent enhancement*), com altas viremias e liberação de marcadores inflamatórios nas reinfecções por sorotipos diferentes, particularmente a partir das segundas infecções¹¹.

Até a emergência do WNV na Romênia, com taxa de letalidade de 10%, as formas neurológicas eram consideradas raras²². A partir de 1999, nos Estados Unidos, foram notáveis a rápida dispersão do vírus e a associação com as maiores epidemias de encefalite do país, com grande impacto na morbidade e mortalidade. Surto na Europa e nas Américas continuam a ocorrer, sugerindo expansão geográfica da doença¹⁰.

O impacto das arboviroses na morbidade e mortalidade se intensifica à medida que extensas epidemias pressupõem grande número de indivíduos acometidos, com implicações sobre os serviços de saúde, principalmente diante da ausência de tratamento, vacinas e outras medidas efetivas de prevenção e controle.

Por outro lado, pressões ambientais levam à seleção de linhagens de vírus que causam viremias mais intensas e, conseqüentemente, maior patogenicidade da doença, como é o caso do CHIKV e do WNV. Esses vírus possuem alta capacidade de se adaptarem, emergirem e se estabelecerem em novas áreas geográficas, sugerindo que novos e velhos vírus potencialmente podem ressurgir. Alguns arbovírus com potencial aumentado de circulação no Brasil são Saint Louis e Nilo Ocidental (família *Flaviviridae*), Oropouche (família *Bunyaviridae*), vírus da Encefalite Venezuelana e Mayaro (família *Togaviridae*). Todos podem ser associados a quadros graves, especialmente se ocorrerem extensas epidemias. Todos mostraram-se capazes de ser transmitidos por artrópodes da ordem *Diptera* potencialmente urbanos, como *Culicoides paraensis*, *Aedes* ssp. e *Culex* ssp., os quais têm ampla área de ocorrência no País¹⁴.

PERSPECTIVAS

As arboviroses são um crescente problema de saúde pública no mundo principalmente pelo potencial de dispersão, pela capacidade de adaptação a novos ambientes e hospedeiros (vertebrados e invertebrados), pela possibilidade de causar epidemias extensas, pela susceptibilidade universal e pela ocorrência de grande número de casos graves, com acometimento neurológico, articular e hemorrágico. A introdução de qualquer arbovírus em área indene ou com a presença do vetor nunca deve ser negligenciada.

O enfrentamento de arboviroses emergentes exige políticas e intervenções de amplo espectro, envolvendo vários setores da sociedade, não somente a área da saúde.

Observa-se o estabelecimento definitivo do *Aedes* nas Américas, associado a mudanças climáticas, desmatamentos, urbanização desorganizada, inchaço das cidades, ausência de água e saneamento básico, deslocamentos populacionais. Esses fatores definem os caminhos das doenças, influenciados pela pressão da mutação viral e de adaptações genéticas dos vírus a hospedeiros, vetores e novos ambientes. Mesmo diante de dificuldades na atuação sobre fatores socioeconômicos e ambientais, a área da saúde tem responsabilidades, como investimentos na prevenção, no diagnóstico e no tratamento de infecções, por exemplo no caso, particularmente crítico, do acometimento de grávidas pelo ZIKV.

O desenvolvimento de vacinas tem sido um desafio para vários grupos de pesquisa no Brasil e no mundo, considerando sua viabilidade já constatada para vários *Flavivirus*.

Investimentos na qualificação das ações de vigilância epidemiológica, virológica, vetorial e de epizootias são urgentes no País, especialmente em momentos de riscos importantes à saúde pública. A colaboração internacional é essencial para a identificação precoce da entrada

de novos patógenos em áreas geográficas indenes; porém, políticas e ações integradas são particularmente estratégicas em um País com as dimensões do Brasil.

A perplexidade diante da disseminação de ZIKV e CHIKV e seu impacto no Brasil foram suficientes para se estabelecer situação de emergência em saúde pública pelo Ministério da Saúde e pela Organização Mundial da Saúde, quase dois anos após a entrada dos vírus no País. Esse quadro implicou em intensa mobilização de recursos e articulações entre estados e municípios para enfrentar a circulação viral, que tomou grandes proporções. Nesse contexto, a investigação epidemiológica e a suspeita de outros arbovírus devem fazer parte das rotinas da vigilância epidemiológica e das preocupações da saúde pública nacional para prever novas emergências epidemiológicas. Por outro lado, são essenciais os esforços para o desenvolvimento e aperfeiçoamento de exames diagnósticos ágeis, sensíveis e com pequena reação cruzada com outras arboviroses, imunobiológicos específicos e síntese de medicamentos antivirais, principalmente diante da infecção de gestantes pelo ZIKV. Ações conjuntas em pesquisa e o combate aos vetores podem ter impacto na expansão de vírus emergentes, como a infecção por CHIKV e ZIKV, as maiores preocupações do momento no País.

REFERÊNCIAS

1. Campos GS, Bandeira AC, Sardi SI. Zika virus outbreak, Bahia, Brazil. *Emerg Infect Dis* 2015;21(10):1885-6. <https://doi.org/10.3201/eid2110.150847>.
2. Cardoso JC, Almeida MAB, Santos E, Fonseca DF, Sallum MAM, Noll CA, et al. Yellow fever virus in *Haemagogus leucelaenus* and *Aedes serratus* mosquitoes, southern Brazil, 2008. *Emerg Infect Dis*. 2010;16(2):1918-24. <https://doi.org/10.3201/eid1612.100608>.
3. 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. <https://doi.org/10.2217/fmb.12.139>.
4. Dick GWA, Kitchen SF, Haddow AJ. Zika virus. I. Isolations and serological specificity. *Trans R Soc Trop Med Hyg*. 1952;46(5):509-20.
5. Duffy MR, Chen TH, 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;360(24):2536-43. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0805715>.
6. Ebel GD, Carricaburu J, Young D, Bernard KA, Kramer LD. Genetic and phenotypic variation of West Nile virus in New York, 2000-2003. *Am J Trop Med Hyg*. 2004;71(4):493-500.
7. Forshey BM, Guevara C, Laguna-Torres VA, Cespedes M, Vargas J, Gianella A, et al. Arboviral etiologies of acute febrile illnesses in Western South America, 2000-2007. *PLoS Negl Trop Dis*. 2010;4(8):e787. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0000787>.
8. Freire CCM, Iamarino A, Lima Neto DF, Sall AA, Zanotto PMA. Spread of the pandemic Zika virus lineage is associated with NS1 codon usage adaptation in humans. *bioRxiv*. 2015. <https://doi.org/10.1101/032839>.
9. Gérardin P, Couderc T, Bintner M, Tournebize P, Renouil M, Lémant J, et al. Chikungunya virus-associated encephalitis: a cohort study on La Réunion Island, 2005-2009. *Neurology*. 2016;86(1):94-102. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000002234>.
10. Gray TJ, Webb CE. A review of the epidemiological and clinical aspects of West Nile virus. *Int J Gen Med*. 2014;7:193-203. <https://doi.org/10.2147/IJGM.S59902>.
11. Halstead SB. Dengue antibody-dependent enhancement: knowns and unknowns. *Microbiol Spectr*. 2014;2(6):1-17. <https://doi.org/10.1128/microbiolspec>.
12. Ios 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. <https://doi.org/10.1016/j.medmal.2014.04.008>.
13. Lanciotti RS, Valadere AM. Transcontinental movement of Asian genotype chikungunya virus. *Emerg Infect Dis*. 2014;20(8):1400-2. <https://doi.org/10.3201/eid2008.140268>.
14. Lopes N, Nozawa C, Linhares REC. Características gerais e epidemiologia dos arbovírus emergentes no Brasil. *Rev Pan Amaz Saude*. 2014 [citado 2015 dez 22];5(3):55-64. Disponível em: <http://scielo.iec.pa.gov.br/pdf/rpas/v5n3/v5n3a07.pdf>

15. Mourão MPG, Bastos MS, Figueiredo RP, Gimaque JBL, Galusso ES, Kramer VM, et al. Mayaro fever in the city of Manaus, Brazil, 2007-2008. *Vector Borne Zoonotic Dis.* 2012;12(1):42-6. <https://doi.org/10.1089/vbz.2011.0669>.
16. Mourão MPG, Bastos MS, Figueiredo RMP, Gimaque JBL, Alves VCR, Saraiva MGG, et al. Arboviral diseases in the Western Brazilian Amazon: a perspective and analysis from a tertiary health & research center in Manaus, State of Amazonas. *Rev Soc Bras Med Trop.* 2015;48 Suppl 1:20-6. <https://doi.org/10.1590/0037-8682-0133-2013>.
17. Pauvolid-Corrêa A, Campos Z, Juliano R, Velez J, Nogueira RMR, Komar N. Serological evidence of widespread circulation of West Nile virus and other flaviviruses in equines of the Pantanal, Brazil. *PLoS Negl Trop Dis.* 2014;8(2):e2706. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0002706>.
18. 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[citado 2016 dez 1];19(41). Disponível em: <http://www.eurosurveillance.org/ViewArticle.aspx?ArticleId=20929>
19. Santos CLS, Sallum MAM, Franco HM, Oshiro FM, Rocco IM. Genetic characterization of St. Louis encephalitis virus isolated from human in São Paulo, Brazil. *Mem Inst Oswaldo Cruz.* 2006;101(1):57-63. <https://doi.org/10.1590/S0074-02762006000100011>.
20. Silva JR, Medeiros LC, Reis VP, Chavez JH, Munhoz TD, Borges GP, et al. Serologic survey of West Nile virus in horses from Central-West, Northeast and Southeast Brazil. *Mem Inst Oswaldo Cruz.* 2013;108(7):921-3. <https://doi.org/10.1590/0074-0276130052>.
21. Teixeira MG, Andrade AMS, Costa MCN, Castro JSM, Oliveira FLS, Goes CSB, et al. East/Central/South African genotype Chikungunya virus, Brazil, 2014. *Emerg Infect Dis.* 2015;21(5):906-7. <https://doi.org/10.3201/eid2105.141727>.
22. Tsai TF, Popovici F, Cernescu C, Campbell GL, Nedelcu NI. West Nile encephalitis epidemic in southeastern Romania. *Lancet.* 1998;352(9130):767-71. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(98\)03538-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(98)03538-7).
23. Tsetsarkin KA, Vanlandingham DL, McGee CE, Higgs S. A single mutation in chikungunya virus affects vector specificity and epidemic potential. *PLoS Pathog.* 2007;3(12):e201. <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.0030201>.
24. Vasconcelos PFC. Yellow fever in Brazil: thoughts and hypotheses on the emergence in previously free areas. *Rev Saude Publica.* 2010;44(6):1144-9. <https://doi.org/10.1590/S0034-89102010005000046>.
25. Vieira MACS, Romano APM, Borba AS, Silva EVP, Chiang JO, Eulálio KD, et al. West Nile Virus Encephalitis: the first human case recorded in Brazil. *Am J Trop Med Hyg.* 2015;93(2):377-9. <https://doi.org/10.4269/ajtmh.15-0170.26>.
26. Weaver SC, Reisen WK. Present and future arboviral threats. *Antiviral Res.* 2010;85(2):328-45. <https://doi.org/10.1016/j.antiviral.2009.10.008>.

Contribuição dos Autores: Proposição, redação e revisão crítica do manuscrito: MRD, ARRF, APBVZ.

Conflito de Interesses: Os autores declaram não haver conflito de interesses.