

Avanços sobre o Zika vírus pós-pandemia: uma revisão de literatura

Advances on the post-pandemic Zika virus: a literature review

Daniel Melo de Oliveira Campos¹, Maria Karolayne da Silva¹, Arthur Antunes Coimbra Azevedo¹, Jonas Ivan Nobre Oliveira¹

RESUMO

Introdução: A infecção emergente pelo Zika vírus (ZIKV) tornou-se uma ameaça à saúde global devido à associação com anormalidades neurológicas graves: a síndrome de Guillain-Barré (SGB) em adultos e a síndrome congênita do Zika vírus (SCZ) em neonatos. O presente trabalho tem como intuito descrever os avanços sobre esta infecção relacionados aos aspectos epidemiológicos, clínicos, diagnóstico, prevenção e tratamento. **Revisão da Literatura:** Realizou-se uma revisão literária por meio de buscas bibliográficas nas bases de dados online LILACS, MEDLINE, Scopus e Web of Science, utilizando os descritores “Zika Virus”, “Guillain-Barre Syndrome”, “Zika Virus Infection”, “Microcephaly”, e “Congenital abnormalities”, enfatizando os estudos realizados após o surto 2015-2016 no Brasil. **Discussão:** O ZIKV já circulava no Brasil em 2013, um ano antes do que foi sugerido durante o surto. O teste molecular RT-PCR é o primeiro procedimento para a confirmação da doença, seguido pelo ensaio sorológico MAC-ELISA. Embora a SCZ apresente achados neurológicos não patognomônicos nos fetos, exames radiológicos revelaram anormalidades mais comumente encontradas, destacando a microcefalia com padrão singular de “gaveta”. Até o momento, não existem tratamentos antivirais e as vacinas não demonstram ser uma alternativa conveniente. Os alvos candidatos para o desenvolvimento destes medicamentos são as proteínas flavivirais NS1 e NS5, e a protease NS2B-NS3. **Conclusão:** Estes aspectos discutidos apontam a necessidade da criação de medicamentos antivirais e contribuem para o desenvolvimento de protocolos eficientes tanto no combate a novos surtos, como ao diagnóstico voltado a detecção do ZIKV e achados neurológicos da SCZ, possibilitando um tratamento mais eficaz ao paciente.

Palavras-chave: Zika vírus; Microcefalia; Diagnóstico; Antivirais; Epidemiologia.

ABSTRACT

Introduction: The emerging Zika virus (ZIKV) infection has become a threat to global health due to the association with severe neurological abnormalities, being Guillain-Barré syndrome (GBS) in adults, and the congenital Zika virus syndrome (SCZ) in neonates. The present work aims to describe the advances in this infection, which refer to epidemiological, clinical, diagnosis, prevention, and treatment aspects. **Literature Review:** A literary review was carried out through bibliographic searches in the online databases LILACS, MEDLINE, Scopus, and Web of Science, using the descriptors “Zika Virus”, “Guillain-Barre Syndrome”, “Zika Virus Infection”, “Microcephaly”, and “Congenital abnormalities”, emphasizing the studies carried out after the outbreak in Brazil (2015-2016). **Discussion:** The ZIKV was already circulating in Brazil in 2013, one year before what was suggested during the outbreak. The first procedure for confirming the disease is through the RT-PCR molecular test, followed by the MAC-ELISA serological test. Although SCZ presents non-pathognomonic neurological findings, radiological exams revealed abnormalities most found in fetuses with the syndrome, highlighting microcephaly due to the unique “drawer” pattern. There is no antiviral treatment, and vaccines have not proved to be a convenient alternative. Candidate targets for the development of these drugs are the flaviviral proteins NS1 and NS5, and the protease NS2B-NS3. **Conclusion:** These aspects discussed point to the need for the creation of antiviral drugs and contribute to the development of efficient protocols both to combat new outbreaks, as well as to the diagnosis aimed at the detection of ZIKV and neurological findings of SCZ, enabling a more effective treatment for the patient.

Keywords: Zika Virus; Microcephaly; Diagnosis; Antiviral Agents; Epidemiology.

¹ Departamento de Biofísica e Farmacologia, Universidade Federal do Rio Grande do Norte – Rio Grande do Norte. Brasil.

Editor Associado Responsável:

Enio Roberto Pietra Pedrosa

Autor Correspondente:

Daniel Melo de Oliveira Campos

E-mail: danielmelo.biomed@gmail.com

Conflito de Interesse:

Não há.

Recebido em: 05/04/2021.

Aprovado em: 12/08/2021.

Data de Publicação: 23/09/2021.

DOI: 10.5935/2238-3182.20210054

INTRODUÇÃO

O Zika vírus (ZIKV) é um arbovírus da família flaviviridae e gênero *flavivirus* responsável pela recente infecção epidêmica de caráter global ocorrida entre 2015 e 2016 no Brasil, no qual houve a primeira associação com a microcefalia, pertencente à síndrome congênita do Zika (SCZ). Além da infecção pelo ZIKV, os flavivírus são responsáveis por outras doenças reemergentes em seres humanos, como a dengue (DENV) e o vírus da febre amarela¹⁻². O genoma do ZIKV é constituído por um RNA de fita simples e polaridade positiva, responsável por codificar uma única poliproteína, no qual é processada para produzir 10 proteínas virais³⁻⁵.

Originalmente, o vírus Zika foi identificado na *Macaca mulatta*, conhecida popularmente como macaco Rhesus, em 1947, na reserva florestal de nome homônimo em Kampala, Uganda. Embora o primeiro relato de infecção humana pelo vírus Zika tenha ocorrido em 1952 no Uganda e Tanzânia, o seu potencial epidêmico só foi conhecido em 2005, atingindo sua emergência na Micronésia em 2007 e, principalmente em 2013 na Polinésia Francesa, onde ocorreram os primeiros casos associados com a síndrome de Guillain-Barré (SGB)¹⁻². Seu estado pandêmico ocorreu nos anos de 2015-2016, atingindo o continente africano e americano, no qual a epidemia brasileira se destacou pelo elevado número de casos associados às anormalidades neurológicas congênitas, uma característica inédita em uma infecção viral transmitida por mosquitos⁶.

Sua transmissão é predominantemente vetorial, especificamente pelos mosquitos artrópodes fêmeas de *Aedes aegypti* e *Aedes albopictus* infectados, no qual a espécie *aegypti* é a mais frequente por estar em meios urbanos¹⁻². A transmissão não vetorial também foi reportada, incluindo transmissão sexual, transfusão de sangue e materno-fetal⁷⁻⁸.

A soma das condições que prevalecem à instalação do vírus no Brasil, como a presença dos vetores, clima tropical, ser alvo turístico e possuir centros urbanos e periféricos com aglomeração populacional e infraestrutura precária, favorecem a circulação e proliferação do vírus no Brasil⁹. Portanto, esta revisão teve como objetivo elucidar os avanços a respeito da infecção pelo ZIKV pós-pandemia, descrevendo a epidemiologia do vírus no Brasil, a sintomatologia clínica e seus agravantes; as técnicas de diagnóstico laboratorial e radiológico para a confirmação da infecção; diagnóstico da SGB; estadiamento e avaliação dos achados neurológicos mais comumente encontrados da SCZ; medidas de prevenção, tratamento atual e perspectivas no desenvolvimento de antivirais.

REVISÃO DA LITERATURA

O estudo consiste em uma revisão literária, realizado por meio de buscas bibliográficas nas bases de dados online LILACS, MEDLINE, Scopus e *Web of Science*, acessadas pelo motor de buscas PubMed e por meio da Biblioteca Virtual em Saúde (BVS). Como critérios de inclusão para a busca, foram selecionados artigos em português, inglês e espanhol, disponibilizados na íntegra e publicados a partir de 2014. Este período foi escolhido devido a maior ênfase no desenvolvimento de estudos voltados ao Zika devido à associação com a microcefalia. Os descritores pesquisados foram “*Zika Virus Infection*”, “*Guillain-Barre Syndrome*”,

“*Microcephaly*”, e “*Congenital abnormalities*”, restringidos por operadores booleanos de interseção “AND”.

Os textos foram selecionados a partir da análise prévia dos resumos. Aqueles que demonstraram, por meio de uma análise inicial do título e resumo, maior relevância em relação ao tema do projeto, serviram de suporte para a elaboração deste trabalho. As informações contendo dados específicos referentes à epidemiologia, orientações de vigilância e atualizações dos testes de diagnóstico foram complementadas pelos boletins do Ministério da Saúde do Brasil, *Center for Disease Control and Prevention* (CDC) e *European Centre for Disease Prevention and Control* (ECDC).

RESULTADOS E DISCUSSÃO

De acordo com a aplicação do método de busca, foram encontrados 177 artigos. Após a leitura dos títulos e dos resumos, 135 artigos foram descartados por não atenderem aos critérios de inclusão. Por fim, foram utilizados 42 artigos nesta revisão, além de oito boletins.

EPIDEMIOLOGIA NO BRASIL

Além da SGB, no recente surto brasileiro ocorrido entre 2015 e 2016, foram relatados os primeiros casos de anormalidades neurológicas associadas a infecção congênita pelo ZIKV aos neonatos. Este conjunto de sintomas foi denominado como síndrome congênita do Zika vírus, no qual a microcefalia é a principal característica^{1-2,10,11}.

Apesar das hipóteses primariamente sugerirem que o Zika vírus foi introduzido ao Brasil durante a Copa do Mundo de Futebol, ocorrida entre 12 de junho a 13 de julho de 2014; ou no evento de canoagem Va'a no Rio de Janeiro, entre 12 a 13 de agosto daquele, estudos posteriores indicaram que o vírus já circulava no Brasil entre maio e dezembro de 2013, dois anos antes do surto^{12,13}. Portanto, estima-se que o vírus surgiu no Brasil pelo aumento da circulação aérea de passageiros vindos de regiões endêmicas do ZIKV, ocorrida no mesmo período. Estudos mais recentes de análise filogenômica apontam que a América Central e o Caribe foram importantes rotas de entrada do vírus no Brasil^{13,14}.

A notória associação entre as manifestações de infecções pelo ZIKV com o aumento da incidência de microcefalias, foi declarada Emergência em Saúde Pública de Importância Nacional (ESPIN) em novembro desse mesmo ano⁹. Com o aumento da convicção entre Zika e microcefalia, comprovada pela presença do vírus no material biológico do feto, a Organização Mundial da Saúde (OMS) reconhece como Emergência de Saúde Pública de Importância Internacional (ESPII) em 2016, que durou entre fevereiro e novembro daquele ano. O fim da emergência nacional foi anunciado em maio de 2017^{7,10,15}.

No Brasil, entre as semanas epidemiológicas notificadas de novembro de 2015 a outubro de 2019, foram notificados 18.282 casos suspeitos de microcefalia associadas ao ZIKV. Em 2015, foram relatados 4.121 casos relacionados, progredindo para 8.610 em 2016 e regredindo para 2.653 em 2017, 1.657 em 2018 e 1.241 em 2019. A maioria das notificações está localizada na região Nordeste do país (56,9%), seguido em ordem decrescente pela região Sudeste (26,1%) e Centro-Oeste (7,7%). Os cinco estados com maior número de casos notificados são Pernambuco

(16,2%), Bahia (14,9%), São Paulo (10,3%), Rio de Janeiro (6,6%) e Paraíba (6,6%)¹⁶.

Dentre os casos com investigação concluída, 8.550 (46,8%) foram descartados 3.474 (19%), 743 (4,1%) confirmados e 615 (3,4%) classificados como inconclusivos. Houve predominância em recém-nascidos (RN) com microcefalia (78,3%), seguidos por crianças com microcefalia e/ou alterações do sistema nervoso central (14,9%), fetos (2,8%), natimortos (2%) e abortos espontâneos (1,9%). O maior número de casos confirmados se situou na região nordeste (1.921), seguida pelo sudeste (574), Centro-Oeste (236), Norte (164) e Sul (74) do país¹⁷.

SINTOMATOLOGIA DA INFECÇÃO PELO ZIKA VÍRUS

A infecção pelo Zika vírus geralmente se apresenta de forma assintomática ou leve, representando 80% dos casos, no qual o período de incubação da picada do mosquito até o início dos sintomas é de três a 12 dias. A sintomatologia da infecção é semelhante às outras arboviroses, mais precisamente ao da dengue, podendo apresentar febre intermitente, letargia, exantema maculopapular com prurido, hiperemia conjuntiva sem prurido, artralgia, mialgia e cefaleia¹. No entanto, a infecção pelo ZIKV também está associada a formas mais graves que acarreta distúrbios neurológicos, sendo elas a síndrome congênita do Zika e a síndrome de Guillain-Barré^{1,18}.

A SGB consiste em uma polineuropatia aguda autoimune rara, rapidamente progressiva que afeta o sistema nervoso periférico de adultos. É ocasionada por modificações epigenéticas ou por gatilhos ambientais em um hospedeiro geneticamente suscetível, desencadeadas após infecções virais, bacterianas e parasitárias^{18,19}. Normalmente, a síndrome se manifesta dentro de seis a oito semanas, com a duração dos sintomas entre 10 a 14 dias, provocando acometimentos ascendentes de fraqueza muscular e arreflexia. Porém, aproximadamente um terço desses pacientes podem desenvolver agravamentos, tais como paralisia motora, desordens sensitivas ou disautonomia, esta última responsável pela desregulação do sistema autônomo, atingindo os músculos auxiliares da respiração (como o diafragma), o que resulta na insuficiência respiratória neuromuscular, sendo a principal causa de morte desta síndrome^{18,19}.

A SCZ ocorre pela transmissão de forma vertical da gestante (infectada pelo vírus) ao feto. Devido ao intenso neurotropismo do vírus, o vírus passa pelo cordão umbilical e quebra a barreira hematopoiética, causando um padrão de anormalidades neurológicas congênicas ao feto, sendo mais expressivos quando infectados durante o primeiro trimestre de gestação^{8,20-21}. A microcefalia é a principal característica da síndrome, apresentando um caráter singular comparação às causadas por outros tipos de infecções congênicas, como o citomegalovírus e sífilis. A microcefalia é apresentada o formato “gaveta”, no qual a calota craniana é colapsada, com suturas invertidas e ossos predominantes na região occipital²².

Entretanto, os bebês que possuem a SCZ podem desenvolver a microcefalia após o nascimento ou não a apresentar^{23,24}. De acordo com Aragão et al. (2017), os bebês que já nascem com microcefalia apresentam malformações e anormalidades mais graves, seguidos pelos que desenvolveram a microcefalia pós-natal e pelos que não possuem microcefalia. Quando comparados os achados neurológicos em RN acometidos pela SCZ, não

são encontradas diferenças significativas, apenas entre os que nasceram sem microcefalia com os que desenvolveram microcefalia pós-natal^{23,25}.

DIAGNÓSTICO LABORATORIAL DO ZIKA VÍRUS

Devido à sintomatologia da infecção ser semelhante ao de outras arboviroses, somente a avaliação clínica não é confiável para o diagnóstico da infecção pelo ZIKV. Portanto, para a confirmação da doença são necessários exames laboratoriais específicos, divididos como testes moleculares e sorológicos padrões aprovados pela *Emergency Use Authorization* (EUA) pela *Food and Drug Administration* (FDA)²⁶⁻²⁸.

De acordo com o CDC, os testes para o ZIKV são recomendados para os indivíduos sintomáticos exposto a áreas endêmicas e gestantes assintomáticas, desde que o seu feto tenha apresentado achados de ecografia pré-natal sugestivos da síndrome congênita do Zika. Para as gestantes assintomáticas que obtiveram contato com as áreas de risco, mas o feto não apresenta anormalidades neurológicas sugestivas da SCZ, a necessidade da realização do exame é discutida de acordo com cada caso e protocolo da região²⁸.

Para confirmação da SCZ, é necessária a utilização do exame STORCH (sífilis, toxoplasmose, rubéola, citomegalovírus e herpes) nas gestantes cujo feto apresente características sugestivas desta síndrome. O exame tem o intuito de diferenciar a SCZ destas infecções congênicas que também podem provocar degenerações no sistema nervoso central do feto^{19,23}.

O primeiro procedimento para a confirmação do ZIKV ocorre por meio dos testes moleculares de RT-PCR em tempo real (ou KIT NAT), sendo o principal meio de confirmação da doença devido a sua sensibilidade e especificidade, diferenciando-se das outras arboviroses²⁹⁻³⁰. São testes de amplificação que se baseiam na detecção do RNA do Zika vírus em líquidos biológicos, como soro, urina e sêmen, colhidos durante a fase aguda da infecção (até 5 dias após o início dos sintomas) devido à grande quantidade de antígeno viral^{19,31}. No entanto, são limitados devido ao curto intervalo de detecção da fase aguda, restritos ao início da infecção^{29,30}.

O segundo método de diagnóstico se dá pelo teste sorológico, utilizando o ensaio de captura dos anticorpos IgM (MAC-ELISA) específicos do Zika vírus, no qual o soro do paciente é colhido na fase de convalescência da infecção (5-12 dias após o início dos sintomas), período no qual o IgM pode ser detectado^{19,32}. Este teste é qualitativo, sensível, simples e rápido, podendo processar um alto volume de amostras, além de ser menos subjetivo comparado ao teste sorológico imunofluorescente^{33,34}.

A principal limitação do MAC-ELISA é a baixa especificidade devido à extensa reatividade cruzada dos flavivírus, podendo levar a resultados falso-positivos, especialmente quando o paciente já foi previamente infectado por outra arbovirose (mais precisamente a DENV) ou já recebeu alguma vacinação contra outro flavivírus³¹⁻³⁴. Uma forma de reduzir esta reatividade e aumentar a especificidade consiste na utilização de antígenos das proteínas virais não estruturais (NS), como a NS1, NS3 e NS5^{30,35}.

Além disso, o resultado de IgM negativo não descarta a infecção pelo vírus se o exame for realizado antes do desenvolvimento desses anticorpos ou após a sua diminuição. Já os resultados positivos devem ser confirmados com teste de neutralização por redução de placas (PRNT), considerado

teste padrão dentro da sorologia para arbovírus. Entretanto, por ser um teste caro, demorado e de difícil execução, o PRNT é restrito a grandes laboratórios e exige uma mão de obra qualificada, necessitando de 10 dias para o resultado³¹⁻³⁴.

Os exames laboratoriais inespecíficos são realizados de forma complementar, com o intuito de parametrizar o estadiamento e investigação da doença, a saber: hemograma, bilirrubina direta e indireta, dosagens séricas para AST/ALT, lactato e desidrogenase e marcadores de atividade inflamatória; e ureia e creatinina. As alterações típicas associadas à infecção pelo Zika vírus ao decorrer da doença são: leucopenia; trombocitopenia leve e moderada; ligeira elevação da desidrogenase láctica sérica, gama glutamil transferase e de marcadores de atividade inflamatória, sendo elas a proteína C-reativa, fibrinogênio e ferritina. A contagem sanguínea completa geralmente é normal. Não há relatos de infecção secundária pelo fato de o vírus apresentar um único sorotipo¹⁹.

DIAGNÓSTICO DA SÍNDROME DE GUILLAIN-BARRÉ

O diagnóstico da SGB costuma ser direto, baseada na análise clínica pela apresentação de sua sintomatologia típica, descrita neste trabalho. Contudo, em alguns casos o diagnóstico pode ser difícil, especialmente quando já apresenta dor antes do início da fraqueza, ou quando a fraqueza inicialmente está presente apenas nos membros inferiores. Nestes casos, realiza-se uma extensa investigação baseada em exames de detecção de anticorpos antigangliosídeos, dissociação proteíno-citológica no líquido cefalorraquidiano (LCR) e eletroneuromiografia (ENMG) para avaliação das alterações neurofisiológicas³⁷. A partir de 2014, motivados pela falta de disponibilidade destes exames mais complexos em algumas regiões do mundo, principalmente em contexto epidêmico, a *GBS Classification Group* propôs uma nova forma de diagnóstico clínico a partir de um sistema de classificação de suas manifestações, sendo simples de aplicar e útil no reconhecimento da SGB e de síndromes variantes, como a síndrome de Miller Fischer³⁶⁻³⁷.

ACHADOS RADIOLÓGICOS DA SÍNDROME CONGÊNITA DO ZIKA

Os exames radiológicos possuem a função de avaliação estrutural do cérebro fetal para um diagnóstico diferencial, levando em consideração as anormalidades neurológicas causadas pelo vírus^{24,28,36,38}. Esse diagnóstico contribui na detecção dos bebês que terão o desenvolvimento neurológico normal e no auxílio às formas de tratamento aos que terão problemas neurológicos, possibilitando uma estimulação precoce que resultará em um melhor prognóstico no desenvolvimento cognitivo e motor dos pacientes acometidos pela síndrome³⁹⁻⁴⁰.

São direcionados aos fetos que desenvolveram a microcefalia durante o período de pré e pós-natal; e naqueles que mesmo não a apresentando, possuem anormalidades do sistema nervoso central (SNC) sugestivas da SCZ²⁵. Durante a gestação, são indicados os exames de ultrassonografia obstétrica e ressonância magnética fetal. A ultrassonografia transfontanelar é indicada para os recém-nascidos com microcefalia cujo perímetro cefálico (PC) seja inferior a -2 desvios padrões abaixo da média, enquanto a tomografia computadorizada cerebral e ressonância magnética de crânio (encéfalo) sem contraste são dirigidas para os que apresentam

microcefalia severa, havendo o PC inferior a -3 desvios padrões^{25,39-41}.

Embora os achados radiológicos da SCZ não sejam patognomônicos, alguns são mais frequentemente encontrados nos fetos e RN com a síndrome, a saber: microcefalia, calcificações entre ou fora da junção corticomedular da substância branca, má-formação no desenvolvimento cortical, padrão giral simplificado e predominância de polimicrogíria ou paquigíria (número expressivo e alargamento dos giros, respectivamente) no lobo frontal. Também são encontrados alargamento da cisterna magna, hipoplasia ou disgenesia do corpo caloso (desenvolvimento incompleto e ausência do corpo caloso, respectivamente), ventriculomegalia (aumento dos ventrículos), diminuição da mielinização e hipoplasia do cerebelo e tronco encefálico²²⁻²³⁻³⁸.

A microcefalia causada pela SCZ apresenta um caráter singular em comparação às formadas por outros tipos de infecções congênicas. Possui como característica um padrão de formato “em gaveta” (ver Figura 1), na qual a calota craniana é colapsada, com suturas invertidas e ossos predominantes na região²². Os bebês que possuem a SCZ podem desenvolver a microcefalia após o nascimento ou não a apresentar, no qual os que já nascem com microcefalia apresentam malformações e anormalidades mais graves, seguidos pelos que a desenvolveram pós-natal e pelos que não possuem^{23-25,38}. Quando comparados os achados em recém-nascidos acometidos pela SCZ, não são encontradas diferenças significativas, apenas entre os que nasceram sem microcefalia com os que a desenvolveram no pós-natal^{23,25}.

Os RNs sem microcefalia possuem volume cerebral preservado, diferente dos com microcefalia, apresentando apenas polimicrogíria assimétrica preferencialmente no lobo frontal, calcificação na junção corticomedular da substância branca, ventriculomegalia leve e mielinização retardada. Aos que nasceram com microcefalia, todos os achados descritos na literatura são presentes, com exceção da polimicrogíria, sendo o padrão giral simplificado uma característica exclusiva desse grupo. Aos que desenvolveram

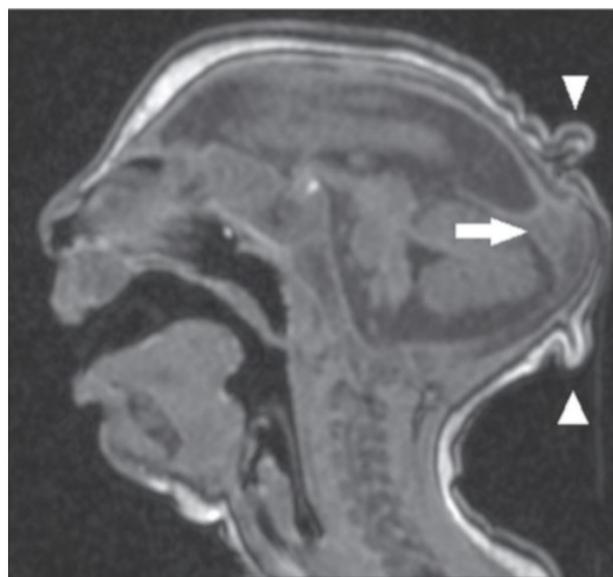


Figura 1. Exame de ressonância magnética realizado em paciente com 3 meses de idade, demonstrando a microcefalia com padrão “em gaveta” associada à síndrome congênita do vírus Zika.

Fonte: Ribeiro et al. (2017)²³

a microcefalia pós-natal comparadas aos que já nasceram, observa-se apenas a ausência de calcificações fora da junção corticomedular e padrão giral simplificado, mas com a presença de polimicrogíria²⁵.

Dentre os exames radiológicos, a ressonância magnética se destaca na avaliação desses pacientes³⁹. Este exame é capaz de demonstrar alterações que foram imperceptíveis nas outras modalidades de exame (ultrassonografia e tomografia computadorizada) e/ou permite uma melhor avaliação das malformações encontradas, especificamente por possibilitar um estudo mais detalhado das alterações corticais e uma melhor avaliação da substância branca^{23,25,39}. Isso é possível devido à capacidade de gerar aquisições em T1 e T2, que permitem a melhor diferenciação entre as substâncias cinzas e brancas do córtex cerebral. A aquisição em T1 é a mais utilizada para a avaliação da maturação cerebral da criança até o seu sexto mês de vida, pois fornece com mais relevância as estruturas anatômicas^{23,25,39}.

TERAPÊUTICA E PREVENÇÃO

Até o momento, não existem medicamentos específicos contra o ZIKV. A terapêutica utilizada para os pacientes infectados consiste no uso de medicamentos paliativos com propriedade antipirética e analgésica, como o acetaminofeno (paracetamol) para aliviar a febre e a dor, hidratação e descanso. De acordo com o CDC, é aconselhável não tomar medicamentos anti-inflamatórios não esteroides (AINEs) como a aspirina. Para os casos em que o indivíduo esteja tomando medicamentos para outra condição médica, ou em que as manifestações clínicas se agravem, deve-se seguir o conselho do profissional de saúde capacitado⁴²⁻⁴⁴.

Em relação a busca de fármacos anti-Zika, uma vez que os flavivírus dependem da maquinaria de síntese proteica da célula hospedeira para a sua replicação, os antivirais dirigidos pelo hospedeiro é a alternativa mais realista para o tratamento da infecção, tendo como alvo os componentes celulares necessários para o ciclo de vida viral⁴⁵. Portanto, as proteínas flavivirais NS1 e NS5, bem como a protease NS2B-NS3, responsáveis pela replicação viral, montagem dos vírions e evasão dos mecanismos de defesa do hospedeiro, se apresentam como alvos ideais para o desenvolvimento de fármacos antivirais⁴⁵⁻⁴⁷. Estudos *in vitro*, *in silico* e *in vivo* apontam grande potencial para o uso clínico de drogas, inclusive aprovadas pela FDA, como o sofosbuvir usado no tratamento do HCV, inibindo a proteína NS5; o antimalárico hidroxiquina, o antibiótico novobiocina e o peptídeo de ácido borônico, composto do bortezomibe usado no tratamento de mielomas múltiplos, inibindo a protease NS2B-NS3^{3,45,47-49}.

Com base nos sintomas e pela disposição dos flavivírus promoverem ADE (do inglês, *Antibody-dependent enhancement*), o que aumenta a infectividade celular pela facilitação da entrada de vírus nas células hospedeiras, não foi aconselhada a criação de uma vacina específica ao ZIKV. Para isso, seria necessária uma avaliação cuidadosa dos parâmetros de segurança e análise de risco-benefício, elevando não só o risco, mas o custo⁴²⁻⁴⁵.

A medida e o controle preventivo dependem principalmente da redução dos locais de reprodução dos mosquitos e diminuição do contato com humanos. Para isso, devem ser utilizados certos procedimentos e cuidados, sendo eles: iniciação do programa de controle de vetores com o intuito de evitar uma rápida disseminação da infecção pelo ZIKV;

uso de inseticidas recomendados pela OMS como larvicidas para o tratamento de compartimentos de água extensos; uso de repelentes de mosquitos e redes mosquiteiras; uso de teste rápido para infecção por ZIKV durante a transfusão de sangue; evitar viagens para regiões endêmicas da doença; evitar a automedicação se houver sintomas da doença, devendo procurar uma consulta médica; devido às anormalidades neurológicas ao feto causadas pela SCZ, recomenda-se para as mulheres o uso de métodos anticoncepcionais para evitar a gravidez até que o ZIKV seja erradicado⁴⁴.

CONCLUSÃO

A rápida disseminação da infecção pelo Zika vírus associado a distúrbios neurológicos graves produziu uma necessidade urgente na produção de estudos voltados ao vírus, ressaltando a necessidade no desenvolvimento de um medicamento anti-Zika. Devido ao fato de que o Brasil possui condições que contribuem na proliferação ZIKV, é de fundamental importância o entendimento dos aspectos abordados nesse trabalho, servindo como base para a elaboração e atualização de protocolos eficientes que atuem tanto no combate a possíveis novos casos de surto, como no diagnóstico eficiente. A combinação do quadro clínico somado ao diagnóstico laboratorial e radiológico de forma eficaz, voltado a confirmação da doença e detecção dos achados da síndrome congênita do Zika, constituem as peças fundamentais para o tratamento adequado do paciente. A identificação precoce pode evitar ou amenizar o surgimento de complicações, permitindo uma melhor evolução do prognóstico dos indivíduos acometidos por essas condições, seja em períodos endêmicos ou não.

COPYRIGHT

Copyright © 2021 Campos et al. Este é um artigo em acesso aberto distribuído nos termos da Licença Creative Commons Atribuição que permite o uso irrestrito, a distribuição e reprodução em qualquer meio desde que o artigo original seja devidamente citado.

REFERÊNCIAS

1. 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.
2. Ayres CFJ. Identification of Zika virus vectors and implications for control. *Lancet Infect Dis*. 2016;16(3):278-9.
3. Lei J, Hansen G, Nitsche C, Klein CD, Zhang L, Hilgenfeld R. Crystal structure of Zika virus NS2B-NS3 protease in complex with a boronate inhibitor. *Science*. 2016;353(6298):503-5.
4. Sirohi D, Chen Z, Sun L, Klose T, Pierson TC, Rossmann MG, et al. The 3.8 Å resolution cryo-EM structure of Zika virus. *Science*. 2016;352(6284):467-70.
5. Hilgenfeld R, Lei J, Zhang L. The Structure of the Zika Virus Protease, NS2B/NS3 pro. In: *Dengue and Zika: Control and Antiviral Treatment Strategies*. Singapore: Springer; 2018. p.131-45.

6. Musso D, Ko AI, Baud D. Zika virus infection—after the pandemic. *New England Journal of Medicine*, v. 381, n. 15, p. 1444-1457, 2019.
7. Baud D, Gubler DJ, Schaub B, Lanteri MC, Musso D. An update on Zika virus infection. *Lancet*. 2017;390(10107):2099-109.
8. Hamer DH, Wilson ME, Jean J, Chen LH. Epidemiology, Prevention, and Potential Future Treatments of Sexually Transmitted Zika Virus Infection. *Curr Infect Dis Rep*. 2017;19(4):16.
9. Snyder RE, Boone CE, Cardoso CAA, Alves FA, Neves FPG, Riley LWR. Zika: A scourge in urban slums. *PLoS Negl Trop Dis*. 2017;11(3):e0005287.
10. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Protocolo de vigilância à saúde e resposta à ocorrência de microcefalia relacionada à infecção pelo vírus Zika. 1 ed. Brasília (DF): Ministério da Saúde; 2015.
11. Hu Y, Sun L. Systematic Analysis of Structure Similarity between Zika Virus and Other Flaviviruses. *ACS Infect Dis*. 2019;5(7):1070-80.
12. Marcondes CB, Ximenes MFF. Zika virus in Brazil and the danger of infestation by *Aedes (Stegomyia)* mosquitoes. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2016;49(1):4-10
13. Faria NR, Da Silva Azevedo RS, Kraemer MUG, Souza RE, Cunha MS, Hill SC, et al. Zika virus in the Americas: early epidemiological and genetic findings. *Science*. 2016;352(6283):345-49.
14. Campos TDL, Durães-Carvalho R, Rezende AM, Carvalho OV, Kohl A, Wallau GL, et al. Revisiting key entry routes of human epidemic arboviruses into the mainland Americas through large-scale phylogenomics. *Int J Genomics*. 2018:1-9.
15. Musso D, Gubler DJ. Zika virus. *Clin Microbiol Rev*. 2016;29(3):487-524.
16. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Síndrome congênita associada à infecção pelo vírus Zika: situação epidemiológica, ações desenvolvidas e desafios, 2015 a 2019. *Bol Epidemiol [Internet]*. 2019 nov [acesso em 2020 fev 17];50(n.esp):1-31. Disponível em: <https://portal.arquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2019/dezembro/05/be-sindrome-congenita-vfinal.pdf>
17. Wang W, Li G, Wu D, Luo Z, Pan P, Tian M, et al. Zika virus infection induces host inflammatory responses by facilitating NLRP3 inflammasome assembly and interleukin-1 secretion. *Nat Commun*. 2018;9(1):1-16.
18. Styczynski AR, Malta JMAS, Krow-Lucal ER, Percio J, Nóbrega ME, Vargas A, et al. Increased rates of Guillain-Barré syndrome associated with Zika virus outbreak in the Salvador metropolitan area, Brazil. *PLoS Negl Trop Dis*. 2017;11(8):e0005869.
19. Cunha RV, Geniole LAI, Brito CAAD, França NPDS, Santos Neto OGD, Nascimento DDGD, et al. Zika: abordagem clínica na atenção básica. Minas Gerais, 1 ed. Editora UFMS, Fiocruz Unidade Cerrado Pantanal. 2016.
20. Costello A, Dua T, Duran P, Gülmezoglu M, Oladapo OT, Perea W, et al. Defining the syndrome associated with congenital Zika virus infection. *Bull World Health Organ*. 2016;94(6):406.
21. Abbasi AU. Zika virus infection; vertical transmission and foetal congenital anomalies. *J Ayub Med Coll Abbottabad*. 2016;28(1):1.
22. Ribeiro BNF, Muniz BE, Gasparetto EL, Ventura N, Marchiori E. Congenital Zika syndrome and neuroimaging findings: what do we know so far?. *Radiol Bras*. 2017;50(5):314-22.
23. Aragão MFV, Holanda AC, Brainer-Lima AM, Petribu NCL, Castillo M, Van Der Linden V, et al. Nonmicrocephalic Infants with Congenital Zika Syndrome Suspected Only after Neuroimaging Evaluation Compared with Those with Microcephaly at Birth and Postnatally: How Large Is the Zika Virus “Iceberg”? *AJNR Am J Neuroradiol*. 2017;38(7):1427-34.
24. Mehrjardi MZ, Poretti A, Huisman TAGM, Werner H, Keshavarz E, Junior EA. Neuroimaging findings of congenital Zika virus infection: a pictorial essay. *Jpn J Radiol*. 2017;35(3):89-94.
25. Aragão MFV, Van der Linden V, Brainer-Lima AM, Coeli RR, Rocha MA, Silva OS, et al. Clinical features and neuroimaging (CT and MRI) findings in presumed Zika virus related congenital infection and microcephaly: retrospective case series study. *Bmj*. 2016;353:i1901.
26. Fauci AS, Morens. Zika virus in the Americas—yet another arbovirus threat. *N Engl J Med*. 2016;374(7):601-4.
27. Oduyebo T, Polen KD, Walke HT, Reagan-Steiner S, Lathrop E, Rabe IB, et al. Update: Interim guidance for health care providers caring for pregnant women with possible Zika virus exposure—United States (including US Territories). *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2017;66(29):781-93.
28. Center for Diseases Control and Prevention. Updated Guidance for US Laboratories Testing for Zika Virus Infection. Atlanta (GA): CDC; 2017.
29. Mlakar J, Korva M, Tul N, Popovic M, Poljšak-Prijatelj M, Mraz J, et al. Zika virus associated with microcephaly. *New England Journal of Medicine*, v. 374, n. 10, p. 951-958, 2016.
30. Silva ALP, Spalding SM. Vírus zika—Epidemiologia e diagnóstico laboratorial. *Rev Med Minas Gerais*. 2018;28(e-1933):1-5.
31. Shan C, Ortiz DA, Yang Y, Wong SJ, Kramer LD, Shi PY, et al. Evaluation of a Novel Reporter Virus Neutralization Test for the Serological Diagnosis of Zika and Dengue Virus Infection. *J Clin Microbiol*. 2017;55(10):3028-36.
32. Plourde AR, Bloch EM. A literature review of Zika virus. *Emerg Infect Dis*. 2016;22(7):1185.
33. Center for Diseases Control and Prevention. Zika MAC-ELISA: instructions for use. Atlanta (GA): CDC; 2018.
34. European Centre for Disease Prevention and Control. Rapid risk assessment: Zika virus infection outbreak, French Polynesia. Stockholm (SE): ECDC; 2014.
35. Stettler K, Beltramello M, Espinosa DA, Graham V, Cassotta A, Bianchi S, et al. Specificity, cross-reactivity, and function of antibodies elicited by Zika virus infection. *Science*. 2016;353(6301):823-26.
36. Willison HJ, Jacobs BC, Van Doorn PA. Guillain-barre syndrome. *The Lancet*, v. 388, n. 10045, p. 717-727, 2016.
37. Araujo LM, Ferreira MLB, Nascimento OJM. Guillain-Barré syndrome associated with the Zika virus outbreak in Brazil. *Arquivos de neuro-psiquiatria*, v. 74, n. 3, p. 253-255, 2016.

38. Mehrjardi, MZ, Keshavarz E, Poretti A, Hazin AN. Neuroimaging findings of Zika virus infection: a review article. *Jpn J Radiol.* 2016;34(12):765-70.
39. Ministério da Saúde. Secretaria de vigilância em saúde. Protocolo de vigilância e resposta à ocorrência de microcefalia e/ou alterações do sistema nervoso central (SNC). 2 ed. Brasília (DF): Ministério da Saúde; 2016.
40. Ministério da Saúde. Secretaria de vigilância em saúde [homepage na Internet]. Brasília (DF); 2017. Ministério da Saúde declara fim da emergência nacional para zika. 2017 mai [aproximadamente 4 telas]. Disponível em: <https://www.saude.gov.br/noticias/svs/28348-ministerio-da-saude-declara-fim-da-emergencia-nacional-para-zika-e-microcefalia>.
41. Ministério da saúde. Secretaria de vigilância em saúde. Orientações integradas de vigilância e atenção à saúde no âmbito a emergência de saúde pública de importância nacional. 1 ed. Brasília (DF): Ministério da Saúde, 2017.
42. Kang C, Keller TH, Luo D. Zika virus protease: an antiviral drug target. *Trends Microbiol.* 2017;25(10):797-08.
43. Shi Y, Gao GF. Structural biology of the Zika virus. *Trends Biochem Sci.* 2017;42(6):443-56.
44. Saxena K, Elahi A, Gadugu S, Prasad AK. Zika virus outbreak: an overview of the experimental therapeutics and treatment. *Virusdisease.* 2016;27(2)111-15.
45. Abrams RPM, Solis J, Nath A. Therapeutic approaches for Zika virus infection of the nervous system. *Neurotherapeutics.* 2017;14(4):1027-48.
46. Nitsche C. Strategies towards protease inhibitors for emerging flaviviruses. In: *Dengue and Zika: Control and Antiviral Treatment Strategies.* Singapore: Springer; 2018. p.175-86.
47. Campos DMO, Bezerra KS, Esmail SC, Fulco UL, Albuquerque EL, Oliveira JIN. Intermolecular interactions of cn-716 and acyl-KR-aldehyde dipeptide inhibitors against Zika virus. *Physical Chemistry Chemical Physics*, v. 22, n. 27, p. 15683-15695, 2020.
48. Yuan S, Chan JFW, Den-Haan H. Structure-based discovery of clinically approved drugs as Zika virus NS2B-NS3 protease inhibitors that potently inhibit Zika virus infection in vitro and in vivo. *Antiviral Res;*2017(145):33-43.
49. Kumar A, Liang B, Aarthy M, Singh SK, Garg N, Mysorekar IU, et al. Hydroxychloroquine inhibits Zika virus NS2B-NS3 protease. *ACS omega.* 2018;3(12):18132-41.

