
Manifestações neurológicas com histórico de infecção viral e a epidemia de Zika no Brasil

Paulo Gustavo Barboni Dantas Nascimento *

No dia primeiro de fevereiro de 2016 um comitê de emergência da Organização Mundial da Saúde (WHO) se reuniu e após deliberações, decidiu que o conjunto recente de casos de microcefalia e outros distúrbios neurológicos relatados no Brasil, na sequência de um conjunto semelhante na Polinésia Francesa em 2014, constitui uma emergência de Saúde Pública de importância internacional (1).

Esta emergência, segundo a WHO, estaria associada à epidemia do vírus Zika. A transmissão do vírus Zika foi documentada em um total de 61 países e territórios de janeiro de 2007 a 30 de março de 2016. Quatro destes relataram surtos de vírus Zika que já terminaram (Ilhas Cook, Polinésia Francesa, Ilha de Pascua - Chile e Nova Caledônia). Seis países já relataram infecções sem quaisquer mosquitos vetores conhecidos, sendo o contágio provavelmente por transmissão sexual (Argentina, Chile, França, Itália, Nova Zelândia e os Estados Unidos) (2).

O vírus Zika é um flavivírus, vírus de RNA de fita simples e sentido positivo de importância epidemiológica e neurológica. A maioria deles infecta o sistema nervoso causando graves danos à sua função. A capacidade de alguns destes vírus de infectar e replicar-se em neurônios é chamada neurotropismo, determinada por fatores virais e celulares, como por exemplo, mutações no gene da glicoproteína do envelope viral (3). Além de fatores virais, a neurovirulência causada por flavivírus pode estar relacionada com o tipo de resposta imune que o indivíduo gera contra a infecção local e sistemicamente.

Para promover a remoção de vírus, monócitos e linfócitos entram no parênquima cerebral, atacam as células infectadas, e liberam mediadores solúveis, que estimulam e promovem a resposta imune local de ativação da microglia, astrócitos, e do endotélio vascular cerebral. Além disso, os neurônios danificados ou infectados podem expressar e liberar alguns destes mediadores também (3). Esta resposta é variada, mesmo para um mesmo agente etiológico.

Desta maneira, estariam ocorrendo manifestações neurológicas com histórico de infecção viral prévia com alta probabilidade disto estar relacionado à disseminação do vírus Zika. Estas manifestações são variadas e não somente restritas aos casos de microcefalia, detectadas pelo sistema de vigilância epidemiológico brasileiro. Abaixo temos dois exemplos na forma de estudos de caso publicados em periódicos internacionais que demonstram os tipos de manifestação neurológica que podem acometer indivíduos adultos.

Um dos estudos de caso mostra um homem de 81 anos, admitido em uma unidade de terapia intensiva (UTI) 10 dias depois de ter participado de um cruzeiro de quatro semanas na área de Nova Caledônia, Vanuatu, Ilhas Salomão e Nova Zelândia. No exame médico ele estava febril (39,1 ° C) e em coma, com hemiplegia do lado esquerdo, paresia do membro superior direito, uma resposta normal aos reflexos dos tendões. A ressonância magnética (MRI) do cérebro foi sugestiva de meningoencefalite. Todos os ensaios de infecção foram negativos, exceto para um resultado positivo para Zika no ensaio de RT-PCR do fluido cérebro-espinhal (4).

Outro estudo mostra, no início de 2016, uma adolescente de 15 anos de idade com uma história única de um cisto ovariano internada em Pointe-à-Pitre, Guadalupe, com hemiparesia esquerda. Sete dias antes, ela tinha ido à Emergência com dor esquerda do braço, dores de cabeça frontais, e hiperemia conjuntival, mas sem febre, sinais de irritação meníngea, ou déficits sensoriais ou motores. No dia da internação ela desenvolveu dor aguda parte inferior das costas, parestesia no lado esquerdo de seu corpo e fraqueza no braço esquerdo. Na admissão, ela teve ligeira fraqueza do lado esquerdo e dor proximal do braço

esquerdo e perna, agravada em movimento, mas sem febre ou sinais de meningismo. No dia 2, ela desenvolveu disúria e retenção urinária precisando de cateterismo, mas sem frequência urinária alterada ou urgência. A hemiparesia do lado esquerdo e dor pioraram. Foram detectadas concentrações elevadas de vírus Zika no RT-PCR do soro, urina e fluido cefalorraquidiano no segundo dia da sua admissão (nove dias após o início dos sintomas) (5).

Segundo a WHO, casos de microcefalia e outras malformações fetais têm sido relatados no Brasil (944 casos), Cabo Verde (dois casos), Colômbia (32 casos), Polinésia Francesa (oito casos), Martinica (um caso) e Panamá (um caso). Dois casos adicionais relacionados com a estada no Brasil foram detectados nos Estados Unidos e Eslovênia (2). No contexto da circulação do vírus Zika, 13 países ou territórios têm relatado um aumento na incidência da síndrome de Guillain-Barré (GBS) e/ou a confirmação laboratorial de infecção por vírus Zika entre os casos de GBS.

A estrutura conceitual da decisão sobre a emergência de Saúde Pública de importância internacional é baseada em fatores para avaliação denexo de causalidade e inferência causal em epidemiologia, como apontado por Paixão e cols., 2016: a temporalidade (causa precede o efeito), plausibilidade biológica dos mecanismos causais, consistência (mesma associação encontrada em diferentes estudos e populações), força de associação (medida pela relação risco, razão da taxa, ou odds ratio em estudos de coorte ou estudos de caso-controle), exclusão das explicações alternativas, relação dose-resposta, a cessação (removendo a suposta causa reverte o efeito), e analogia com causa e efeito relacionamentos em outras doenças. A temporalidade é a única condição necessária (6).

Entre outubro de 2013 e abril de 2014, a Polinésia Francesa apresentou o maior surto de vírus Zika já descrito. Durante o mesmo período, um aumento da síndrome de Guillain-Barré foi relatado, sugerindo uma possível associação entre o vírus Zika e síndrome de Guillain-Barré. Desta forma, tem-se tanto a condição de temporalidade atendida e a revista Lancet publicou um estudo de caso-controle com dados deste surto, atribuindo força de associação à temporalidade (7) e à plausibilidade biológica da atuação do agente etiológico neurotrófico.

Estatísticas do país estimam que 11,5% (32.000) da população utilizaram as instalações de saúde com sintomas relacionados à Zika. Um total de 383 casos foi confirmado sorologicamente; a idade média desses pacientes era 28 anos. Durante o surto Zika na Polinésia Francesa, um aumento anormal do número de complicações neurológicas e autoimunes foi identificado. Entre os pacientes que visitaram instalações de cuidados de saúde com sintomas relacionados à Zika, 2,3 a cada 1000 teve complicações neurológicas e 1,3 por 1000 (42 casos) foi diagnosticado com a síndrome de Guillain-Barré. Entre os casos de GBS, 88% relataram uma síndrome viral até 23 dias antes do início da síndrome neurológica.

Apenas um caso foi confirmado durante a infecção por RT-PCR e vários outros casos foram encontrados imunoglobulina G-positivos contra Zika após os sinais neurológicos. Quinze casos necessitaram de cuidados intensivos, e nove necessitaram de ventilação mecânica; no entanto, não houve óbito (7,8).

A GBS é uma poliradiculoneuropatia aguda imune, que ocorre geralmente após infecções virais e bacterianas secundárias. A função motora é geralmente afetada, começando distalmente e progredindo proximalmente sobre até um período de quatro semanas. Os pacientes têm fraqueza generalizada, arreflexia, e um grau variável de distúrbios e envolvimento de nervos cranianos sensoriais. O risco de GBS aumenta com a idade e os homens são mais comumente afetados do que as mulheres. A Associação de Neurologia do Estado do Rio de Janeiro alerta para a necessidade de um diagnóstico cuidadoso desta síndrome, pois ela existe como vários subtipos diferentes, com características clínicas e apresentações neurológicas distintas (9).

No Brasil, segundo um Boletim Epidemiológico da Secretaria de Vigilância em Saúde (SVS), 22 Unidades da Federação já confirmaram laboratorialmente a autoctonia da Febre pelo vírus Zika, ou seja, ela está ocorrendo naturalmente nestes locais desde abril de 2015. Existem também três óbitos reconhecidos pelo vírus, um na região Norte e outros dois na região Nordeste (10).

No entanto, ainda falta a conexão entre os dois aspectos, para além do nexo de causalidade epidemiológico, entre a Febre pelo vírus Zika e as manifestações neurológicas aqui já descritas. Mais uma vez nosso país dá a mostra de sua seriedade na vigilância epidemiológica. Desde dezembro de 2015 existe o “Protocolo de Vigilância dos Casos de Manifestações Neurológicas com Histórico de Infecção Viral Prévia”, do Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis (da SVS), que delineia as ações para a identificação da relação entre os dois aspectos baseado no monitoramento por unidades sentinelas, referências em neurologia, com boa articulação epidemiológica. Casos de encefalite, meningoencefalite, mielite, paralisias flácidas agudas, encefalomielite disseminada aguda ou GBS que tenham registro de infecção viral até 60 dias prévio ao quadro neurológico são suspeitos e devem passar por confirmação por RT-PCR de infecção de Febre por vírus do Zika, Dengue ou Febre Chikungunya. O Programa Nacional de Controle da Dengue centraliza a coleta destas informações.

Desta forma, o problema trazido pela infecção pelo vírus Zika é, pelo exposto, muito maior do que mais um agente etiológico a cavalgar mosquitos do gênero *Aedes* aqui no Brasil. Temos aparentemente várias complicações decorrentes da sua infecção que passaram despercebidas durante o século XX e que agora, com sua disseminação mundial e encontrando sistemas de vigilância epidemiológica mais estruturada, passam a ter a devida atenção médica e científica. Existem complicações neurológicas severas, incluindo quadros dolorosos. Sem uma solução clara no horizonte. Esperamos que os esforços da ciência prevaleçam.

Referências:

1. WHO | WHO Director-General summarizes the outcome of the Emergency Committee regarding clusters of microcephaly and Guillain-Barré syndrome [Internet]. World Health Organization; 2016 [cited 2016 Apr 5]. Available from: <http://www.who.int/mediacentre/news/statements/2016/emergency-committee-zika-microcephaly/en/>
2. WHO | Zika situation report. World Health Organization; [cited 2016 Apr 5]; Available from: <http://www.who.int/emergencies/zika-virus/situation-report/31-march-2016/en/>
3. Velandia ML, Castellanos JE, Virología D, Bosque U EI. Neurovirulence and Neurosusceptibility: Clues to Understanding Flavivirus- and Dengue-Induced Encephalitis. *Viral Genomes - Molecular Structure, Diversity, Gene Expression Mechanisms and Host-Virus Interactions*. 2012. p. 219–40.
4. Carreaux G, Maquart M, Bedet A, Contou D, Brugières P, Fourati S, et al. Zika Virus Associated with Meningoencephalitis. *N Engl J Med* [Internet]. 2016 Mar 9 [cited 2016 Mar 11]; Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26958738>
5. Mécharles S, Herrmann C, Poullain P, Tran T-H, Deschamps N, Mathon G, et al. Acute myelitis due to Zika virus infection. *Lancet* [Internet]. 2016 Mar 3 [cited 2016 Mar 6]; Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26946926>
6. Broutet N, Krauer F, Riesen M, Khalakdina A, Almiron M, Aldighieri S, et al. Zika Virus as a Cause of Neurologic Disorders. *N Engl J Med* [Internet]. 2016 Mar 9 [cited 2016 Mar 11]; Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26959308>
7. Cao-Lormeau V-M, Blake A, Mons S, Lastère S, Roche C, Vanhomwegen J, et al. Guillain-Barré Syndrome outbreak associated with Zika virus infection in French

- Polynesia: a case-control study. Lancet [Internet]. 2016 Mar 29 [cited 2016 Mar 3]; Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26948433>
8. Paixão ES, Barreto F, da Glória Teixeira M, da Conceição N Costa M, Rodrigues LC. History, Epidemiology, and Clinical Manifestations of Zika: A Systematic Review. Am J Public Health [Internet]. 2016 Apr [cited 2016 Mar 10];106(4):606–12. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26959260>
 9. Wakerley BR, Uncini A, Yuki N. Guillain-Barré and Miller Fisher syndromes--new diagnostic classification. Nat Rev Neurol [Internet]. 2014 Sep [cited 2016 Apr 4];10(9):537–44. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25072194>
 10. Ministério de Saúde. Boletim Epidemiológico. Secr Vigilância em saúde. 2015;46(21):1–9.
-

* Bacharel em Química com Atribuições Tecnológicas, Mestre e Doutor em Ciências, Professor Adjunto de Química na FCE-UNB