

ASPECTOS CLÍNICOS DO ZIKA VÍRUS



Ambar Báltico (40-60 milhões de anos)

Dr. André Ricardo Ribas Freitas

Médico Epidemiologista – Mestre em Clínica Médica

Doutor em Epidemiologia

Depto Vigilância em Saúde – SMS/Campinas

<https://twitter.com/ArbovirusBrazil>



TRANSMISSIBILIDADE DO ZIKA

- Vetorial
 - Mais importante
- Vertical (mãe para filho)
 - Malformações
- Sanguínea
- Sexual (homem=>mulher, mulher => homem e homem=> homem)
 - Parece mais comum que o que se esperava
 - Confirmada eliminação pelo sêmen por até 6 meses
- Ocupacional (laboratório)
- **Meios nunca confirmados:** urina, saliva...

QUADRO CLÍNICO ATÉ 2014

- Quadro clínico(Yap, 2007, 49 casos; PF, 279 casos), Duffy *et al.*, 2009
 - exantema maculo-papular (90%; 93% 5,2 dias)
 - febre (65%, 72% 2,9 dias)
 - hiperemia ocular, não purulenta, não pruriginosa (65%, 3,5 dias)
 - artralgia ou artrite (65%; 65% 6,8 dias)
 - edema de extremidades, mialgia, astenia, dor de cabeça, duração 4-7dias não há mortes e uma taxa de hospitalização baixa*
 - Assintomáticos = 80% dos infectados

*ECDC, 2014. RAPID RISK ASSESSMENT Zika virus outbreak, French Polynesia. 14 Feb, 2014.

**ECDC, 2015. Microcephaly in Brazil potentially linked to the Zika virus epidemic. 24 Nov, 2015.

SINTOMAS EM PACIENTES BRASILEIROS

- Exantema (100%¹, 97%²)
- Prurido (95%, 79%)
- Artralgia (63%, 63%)
- Hiperemia conjuntival (58%, 56%)
- **Cefaléia (52%, 66%)**
- Fadiga (48%, 73%)
- **Dor retroorbitária (49%, 45%)**
- Mialgia (41%, 61%)
- **Linfadenopatia (40%, 41%)**
- Outros (menos de 40%): edema, dor lombar, alteração no paladar...

***Em negrito sintomas comumente encontrados em pacientes com dengue ou rubéola.**

¹Brasil P, et al. (2016) Zika Virus Infection in Pregnant Women in Rio de Janeiro - Preliminary Report. N Engl J Med 2016 Mar 4.

²Brasil P, et al. (2016) Zika Virus Outbreak in Rio de Janeiro, Brazil: Clinical Characterization, Epidemiological and Virological Aspects. PLoS Negl Trop Dis 10(4): e0004636. doi:10.1371/journal.pntd.0004636

EXANTEMA



Direction des Affaires Sanitaires et Sociales de Nouvelle Calédonie. Information aux professionnels de santé et au public. Dengue, Chikungunya, Zika-virus 2014 [cited 2014 31 January 2014]. Available from: <http://www.dass.gouv.nc/portal/page/portal/dass/librairie/fichiers/24792169.PDF>

EXANTEMA



Extraído da palestra “Zika vírus no Brasil” (Carlos Brito, 2015)

CONJUNTIVITE E EDEMA DE MÃOS E PÉS



Fotos 1 e 2. Pacientes com conjuntivite não purulenta (discreta hiperemia ocular). Foto 3. Edema de punho e dedos da mão. Foto 4. Edema de tornozelos.

COMPLICAÇÕES ASSOCIADAS AO ZIKA

Complicações já identificadas (Polinésia Francesa, 2013-2014)*

- 25 casos de complicações neurológicas já confirmadas (encefalite, meningoencefalite, parestesia, paralisia facial e mielite)
- 38 casos de síndrome de Guillain-Barré
- 17 malformações **, 12 no SNC, com datas compatíveis => **identificados após anúncio do BRASIL**

Complicações confirmadas no Brasil:

- Síndrome Congênita do Zika:
 - Microcefalia,
 - Lesões oculares em fundo de olho de recém nascidos
 - Artrogripose
 - Outras malformações

*ECDC, 2014. RAPID RISK ASSESSMENT Zika virus outbreak, French Polynesia. 14 Feb, 2014.

ECDC, 2015. Microcephaly in Brazil potentially linked to the Zika virus epidemic. 24 Nov, **2015.

***Sarno M, et al. (2016) Zika Virus Infection and Stillbirths: A Case of Hydrops Fetalis, Hydranencephaly and Fetal Demise. PLoS Negl Trop Dis 10(2): e0004517

Zika Virus Infection of the Central Nervous System of Mice

By

T. M. BELL, E. J. FIELD, and H. K. NARANG

Medical Research Council, Demyelinating Diseases Unit, Newcastle General Hospital,
Newcastle upon Tyne, England

With 8 Figures

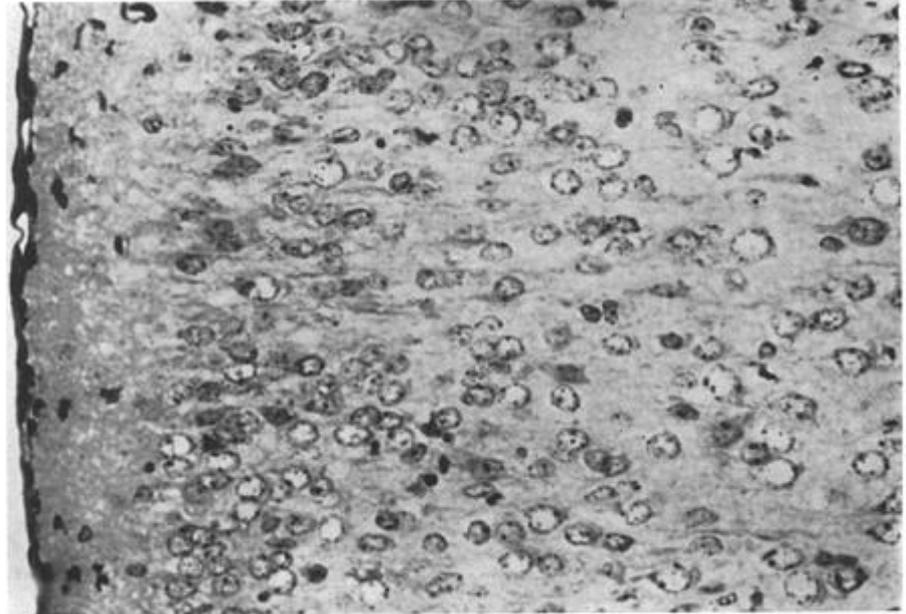


Fig. 4 b. Same area in 7-day-old Zika infected mouse. Note margination of chromatin in neurones and nuclear debris. There is no perivascular cuffing. H.E. $\times 350$

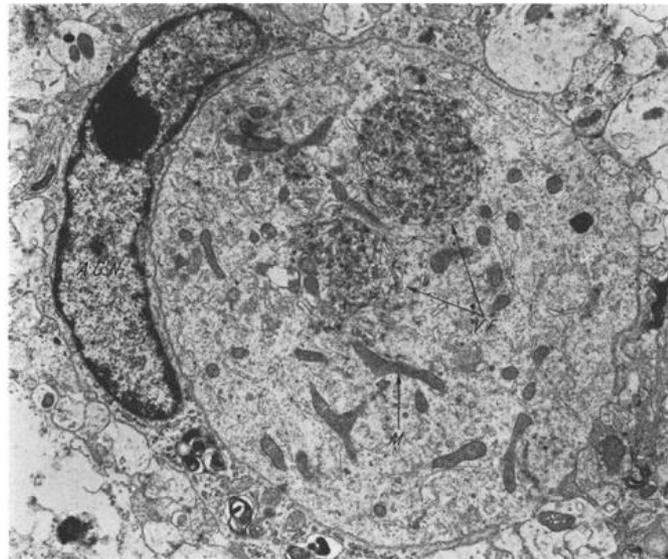
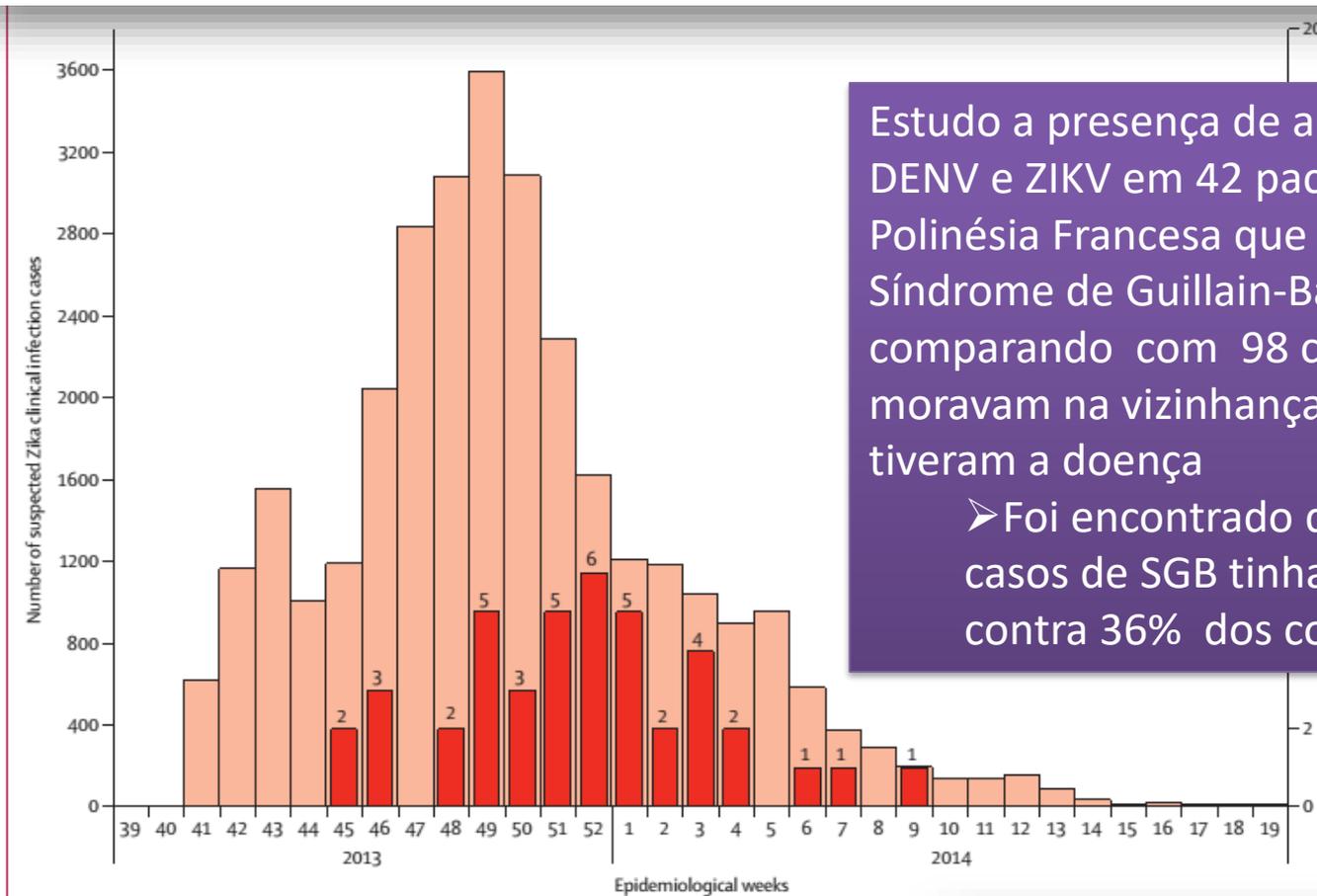


Fig. 5. Ammon's horn of 7-day-old mouse infected with Zika virus. Profile of dendrite embraced by an astroglial cell (AGN). Two virus factories (VF) are visible. Mitochondria are dark (M) $\times 9,800$

Guillain-Barré Syndrome outbreak associated with Zika virus infection in French Polynesia: a case-control study

Van-Mai Cao-Lormeau*, Alexandre Blake*, Sandrine Mons, Stéphane Lastère, Claudine Roche, Jessica Vanhomwegen, Timothée Dub, Laure Baudouin, Anita Teissier, Philippe Larre, Anne-Laure Vial, Christophe Decam, Valérie Choumet, Susan K Halstead, Hugh J Willison, Lucile Musset, Jean-Claude Manuguerra, Philippe Despres, Emmanuel Fournier, Henri-Pierre Mallet, Didier Musso, Arnaud Fontanet*, Jean Neil*, Frédéric Ghawché*



Estudo a presença de anticorpos contra DENV e ZIKV em 42 pacientes da Polinésia Francesa que tiveram Síndrome de Guillain-Barré (SGB) comparando com 98 controles que moravam na vizinhança e que não tiveram a doença

➤ Foi encontrado que 98% dos casos de SGB tinham anticorpos contra 36% dos controles



MICROCEFALIA

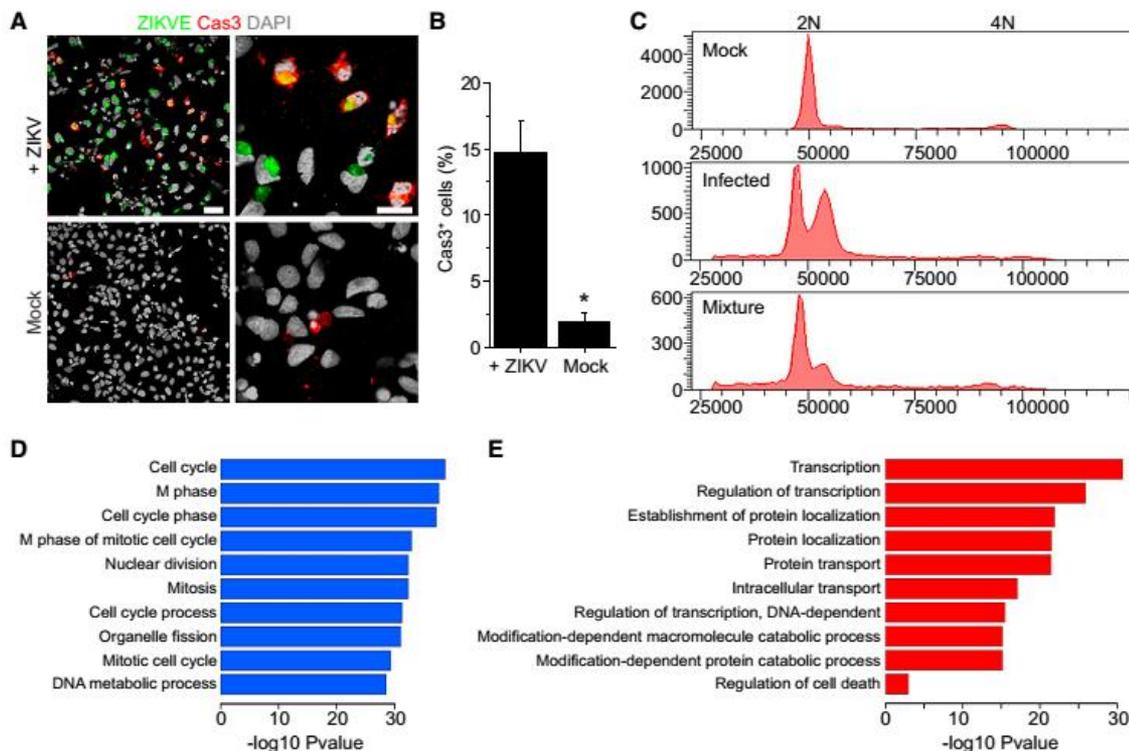
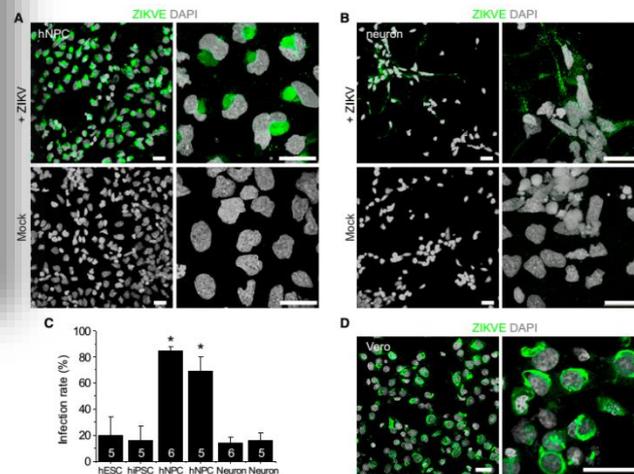


Extraído da palestra “Zika vírus no Brasil” (Carlos Brito, 2015)

Zika Virus Infects Human Cortical Neural Progenitors and Attenuates Their Growth

Hengli Tang,^{1,11,*} Christy Hammack,^{1,11} Sarah C. Ogden,^{1,11} Zhexiong Wen,^{2,3,11} Xuyu Qian,^{2,4,11} Yujing Li,⁹ Bing Yao,⁹ Jaehoon Shin,^{2,5} Feiran Zhang,⁹ Emily M. Lee,¹ Kimberly M. Christian,^{2,3} Ruth A. Didier,¹⁰ Peng Jin,⁹ Hongjun Song,^{2,3,5,6,7,*} and Guo-li Ming^{2,3,5,6,7,8,*}

Published: March 4, 2016



Em modelos experimentais o vírus Zika infecta células precursoras de neurônios corticais humanos e atenua o seu crescimento

Figure 2. ZIKV-Infected hNPCs Exhibit Increased Cell Death and Dysregulated Cell-Cycle Progression and Gene Expression

ORIGINAL ARTICLE

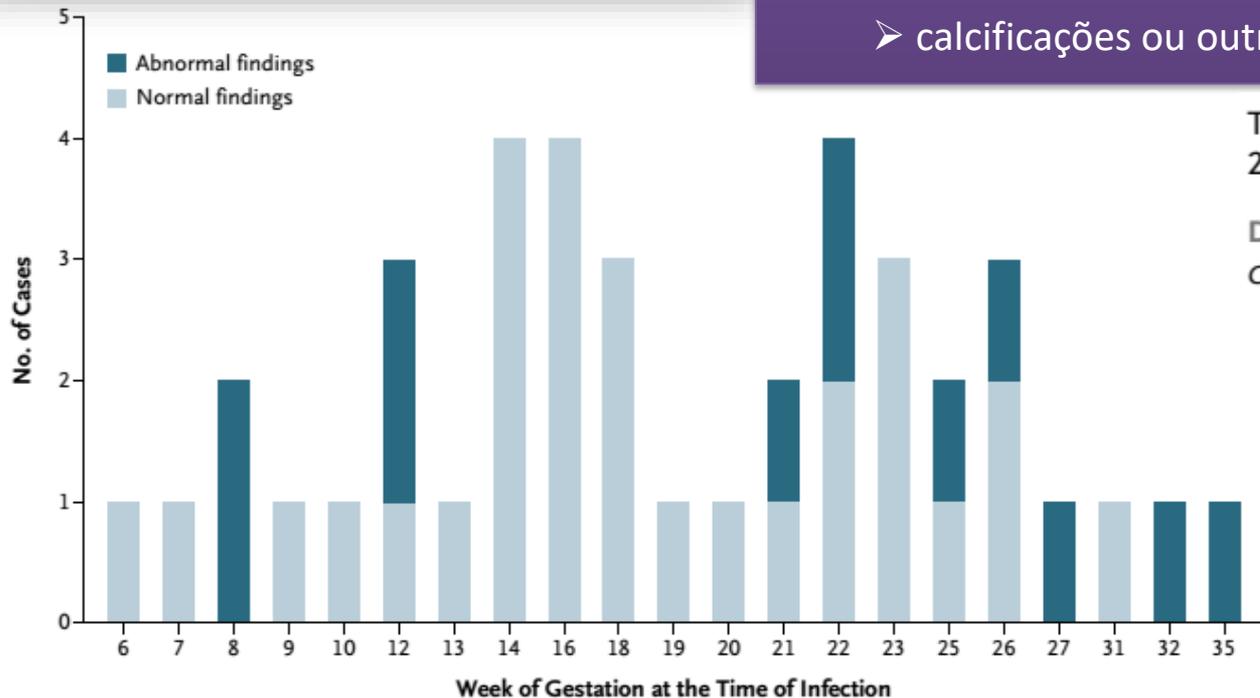
Zika Virus Infection in Pregnant Women in Rio de Janeiro — Preliminary Report

Patrícia Brasil, M.D., Jose P. Pereira, Jr., M.D., Claudia Raja Gabaglia, M.D., Luana Damasceno, M.S., Mayumi Wakimoto, Ph.D., Rita M. Ribeiro Nogueira, M.D., Patrícia Carvalho de Sequeira, Ph.D., André Machado Siqueira, M.D., Liege M. Abreu de Carvalho, M.D., Denise Cotrim da Cunha, M.D., Guilherme A. Calvet, M.D., Elizabeth S. Neves, M.D., Maria E. Moreira, M.D., Ana E. Rodrigues Baião, M.D., Paulo R. Nassar de Carvalho, M.D., Carla Janzen, M.D., Stephanie G. Valderramos, M.D., James D. Cherry, M.D., Ana M. Bispo de Filippis, Ph.D., and Karin Nielsen-Saines, M.D.

US doppler foi realizado em 42 mulheres ZIKV + e das 16 mulheres ZIKV -

-Nenhuma das mulheres ZIKV - tiveram qualquer alteração
 - 12 (29%) mulheres ZIKV + com doppler realizado tiveram anomalias fetais:

- 4 (10%) com microcefalia
- 2 óbitos fetais com 36 e 38 semanas
- retardo no crescimento intraútero (5 fetos)
- calcificações ou outras lesão do SNC (7 fetos, 17%)



This article was published on March 4, 2016, at NEJM.org.

DOI: 10.1056/NEJMoal602412

Copyright © 2016 Massachusetts Medical Society.

Figure 2. Week of Gestation at the Time of ZIKV Infection and Abnormal Ultrasonographic and Doppler Findings. Twelve of 42 women (29%) in whom fetal ultrasonography was performed had abnormal findings.

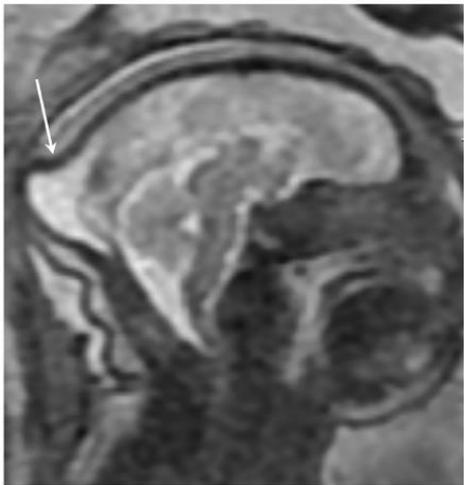
Research article

CONGENITAL CEREBRAL MALFORMATIONS AND DYSFUNCTION IN FETUSES AND NEWBORNS FOLLOWING THE 2013 TO 2014 ZIKA VIRUS EPIDEMIC IN FRENCH POLYNESIA

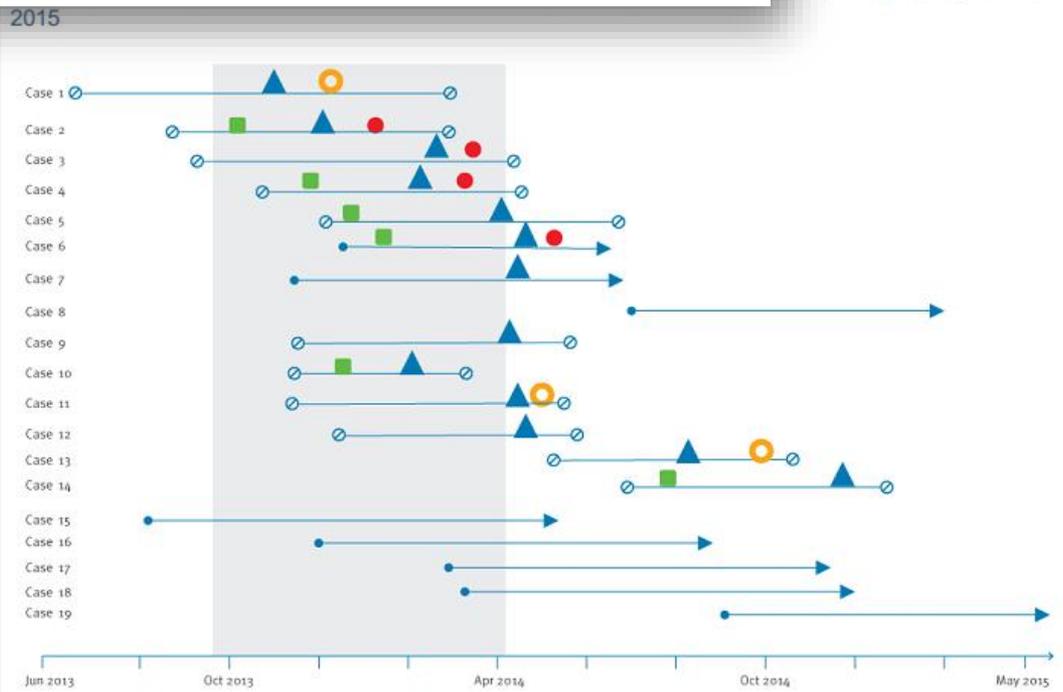
M Besnard 1, D Eyrolle-Guignot 2, P Guillemette-Artur 3, S Lastère 4, F Bost-Bezeaud 5, L Marcelis 6, V Abadie 7, C Garel 8, M Moutard 9, J Jouannic 10, F Rozenberg 11 12, I Leparc-Goffart 12 13, H Mallet 6

French Polynesia, 2014 to

Estudo retrospectivo realizados nos registros hospitalares da Polinésia Francesa confirmou a ocorrência de casos de microcefalia na epidemia que havia ocorrido entre 2013 e 2014



Pré-natal ressonância magnética ponderada em T2 realizado em 30 semanas, mais 5 dias de gestação em feto com malformações cerebrais congênitas após a Zika surto 2013-2014 vírus, Polinésia Francesa, 2014-2015. Vemos um entalhe sobre o crânio fetal (seta).



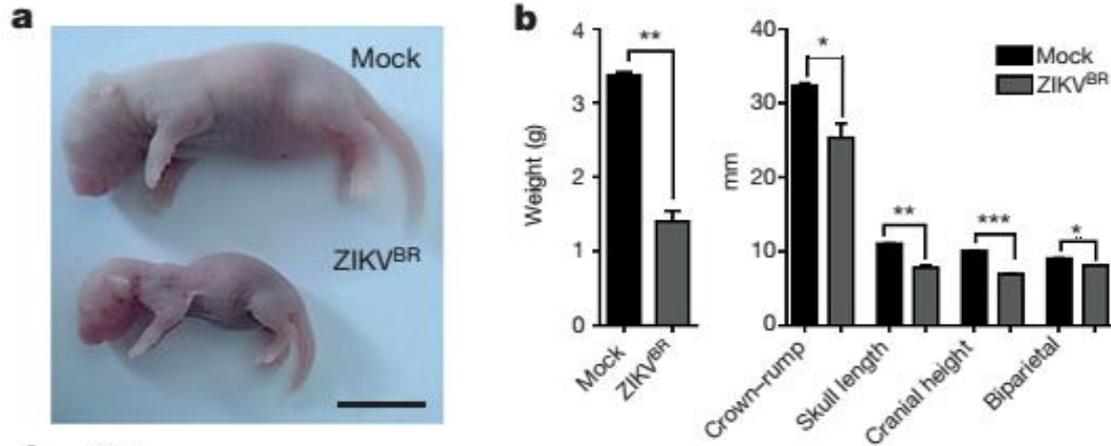
US: ultrasound; ZIKV: Zika virus.

Symbols for ZIKV PCR indicate the time when amniotic fluid samples were collected; testing was undertaken retrospectively in December 2015.

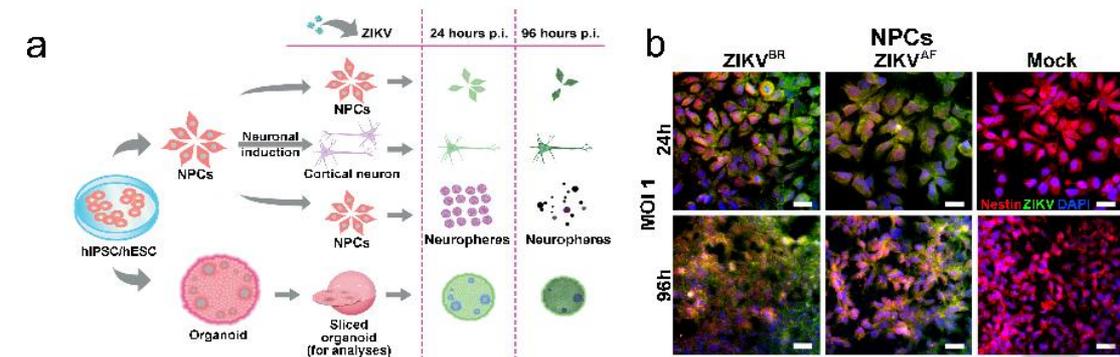
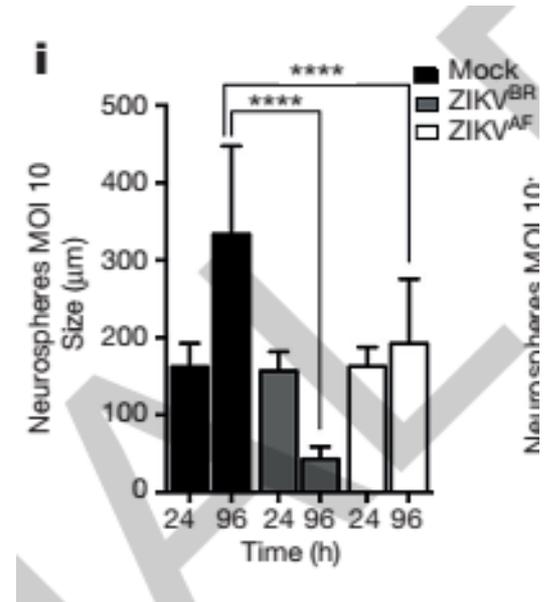
Information about ZIKV infection symptoms in mothers was obtained retrospectively in December 2015.

The Brazilian Zika virus strain causes birth defects in experimental models

Fernanda R. Cugola^{1*}, Isabella R. Fernandes^{1,2*}, Fabiele B. Russo^{1,3*}, Beatriz C. Freitas², João L. M. Dias¹, Katia P. Guimarães¹, Cecília Benazzato¹, Nathalia Almeida¹, Graciela C. Pignatari^{1,3}, Sarah Romero², Carolina M. Polonio⁴, Isabela Cunha⁴, Carla L. Freitas⁴, Wesley N. Brandão⁴, Cristiano Rossato⁴, David G. Andrade⁴, Daniele de P. Faria⁵, Alexandre T. Garcez⁵, Carlos A. Buchpiguel⁵, Carla T. Braconi⁶, Erica Mendes⁶, Amadou A. Sall⁷, Paolo M. de A. Zanotto⁶, Jean Pierre S. Peron⁴, Alysso R. Muotri² & Patricia C. B. Beltrão-Braga^{1,8}



Published online 11 May 2016.



Estudos em camundongos e neuroesferas (modelos experimentais de cérebros humanos) demonstram que o Zika causa:

- atraso no desenvolvimento do embrião
- destruição de tecido nervoso
- a linhagem brasileira (ZIKV^{BR}) parece ser pior que a africana (ZIKV^{AF})

Clinical features and neuroimaging (CT and MRI) findings in presumed Zika virus related congenital infection and microcephaly: retrospective case series study

Maria de Fatima Vasco Aragao,¹ Vanessa van der Linden,² Alessandra Mertens Brainer-Lima,³ Regina Ramos Coeli,⁴ Maria Angela Rocha,⁴ Paula Sobral da Silva,⁴ Maria Durce Costa Gomes de Carvalho,⁴ Ana van der Linden,⁵ Arthur Cesario de Holanda,⁶ Marcelo Moraes Valenca⁷

Published 06 June 2016

thebmj | BMJ 2016;353:i1901 | doi: 10.1136/bmj.i1901

Avaliação de 22 crianças portadoras de microcefalia através de TC e RMN:

- Todos tiveram calcificações na a junção entre cortical e subcortical
- 21 (95%) tinham malformações de desenvolvimento cortical
- 20 (91%) tinham um volume cerebral diminuiu,
- 19 (86%) tiveram ventriculomegalia, e
- 11 (50%) apresentaram hipoplasia do cerebelo ou do tronco cerebral

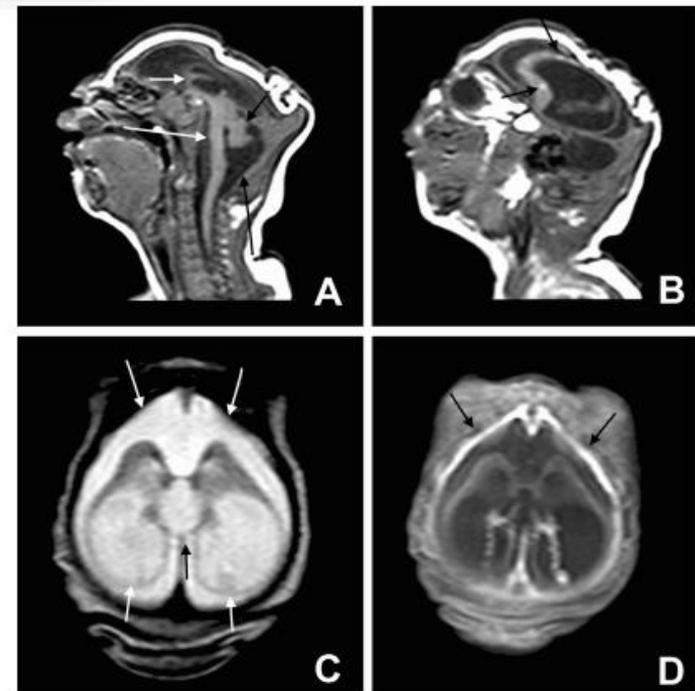


Fig 3 | Severe microcephaly. Sagittal T1 weighted image (A) shows a profound craniofacial disproportion, noticeably hypogenetic corpus callosum (short white arrow), and brainstem (long white arrow) and cerebellum hypoplasia (short black arrow). In addition, the cysterna magna is enlarged (long black arrow). Observe the small dystrophic calcifications hyperintense on T1 weighted image (B) in the frontal lobe (black arrows) and extremely simplified gyral pattern. Axial T2 weighted image (C) shows severe ventriculomegalia, mainly at the posterior horn and ventricular atrium (short white arrows). Note the bulging walls of the ventricle, the upward dilated third ventricle (black arrow), and enlargement of the subarachnoid space (long white arrows). Axial T1 weighted image fat suppression post-contrast (D) shows thickness and enhancement of frontal pachymeningis (black arrows). These last findings (C and D) may indicate a blockage in the cerebrospinal fluid pathways and/or reduced absorption of cerebrospinal fluid owing to impairment of the meninges or injury of arachnoid granulations

Original Investigation

Ocular Findings in Infants With Microcephaly Associated With Presumed Zika Virus Congenital Infection in Salvador, Brazil

Bruno de Paula Freitas, MD; João Rafael de Oliveira Dias, MD; Juliana Prazeres, MD; Gielson Almeida Sacramento, BS; Albert Icksang Ko, MD; Maurício Maia, MD, PhD; Rubens Belfort Jr, MD, PhD

Figure 1. Fundus Photographs of a 2-Month-Old Girl

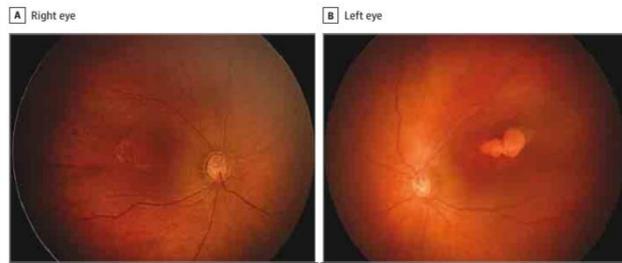


Figure 2. Fundus Photographs of a 1-Month-Old Boy

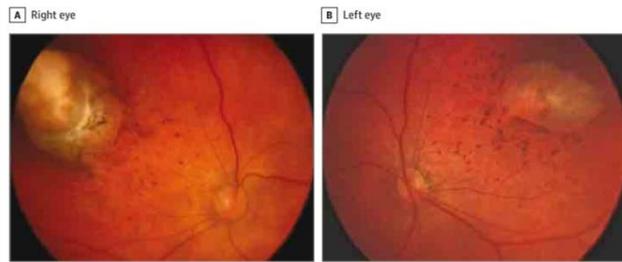


Figure 3. Fundus Photographs of a 1-Month-Old Infant

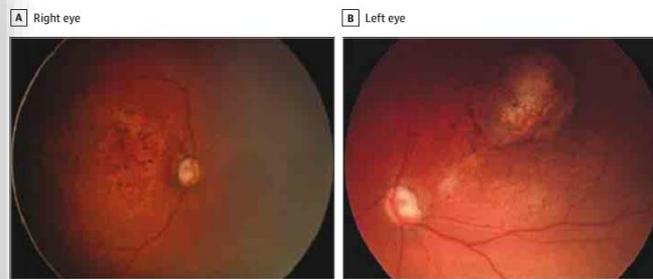


Figure 4. Fundus Photographs of a 1-Month-Old Infant

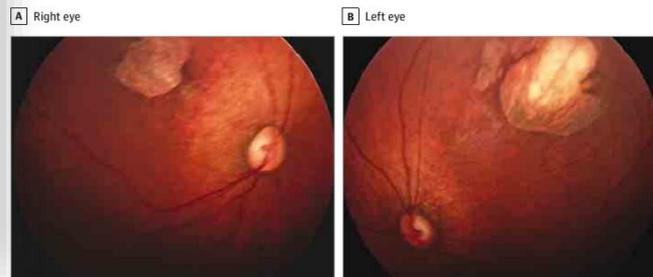
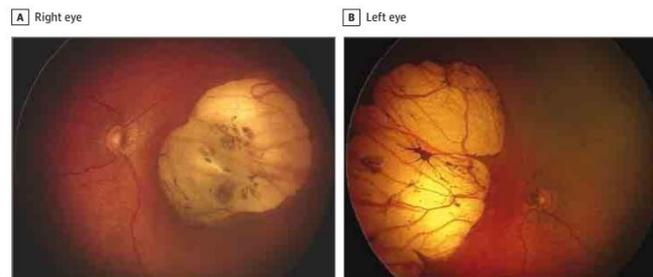


Figure 5. Fundus Photographs of a 20-Day-Old Infant



Avaliadas 29 crianças com microcefalia -10 (34,5%) tinham alterações no fundo de olho

Zika: neurological and ocular findings in infant without microcephaly

Descrição de caso de alterações no fundo de olho em paciente sem microcefalia ao nascimento

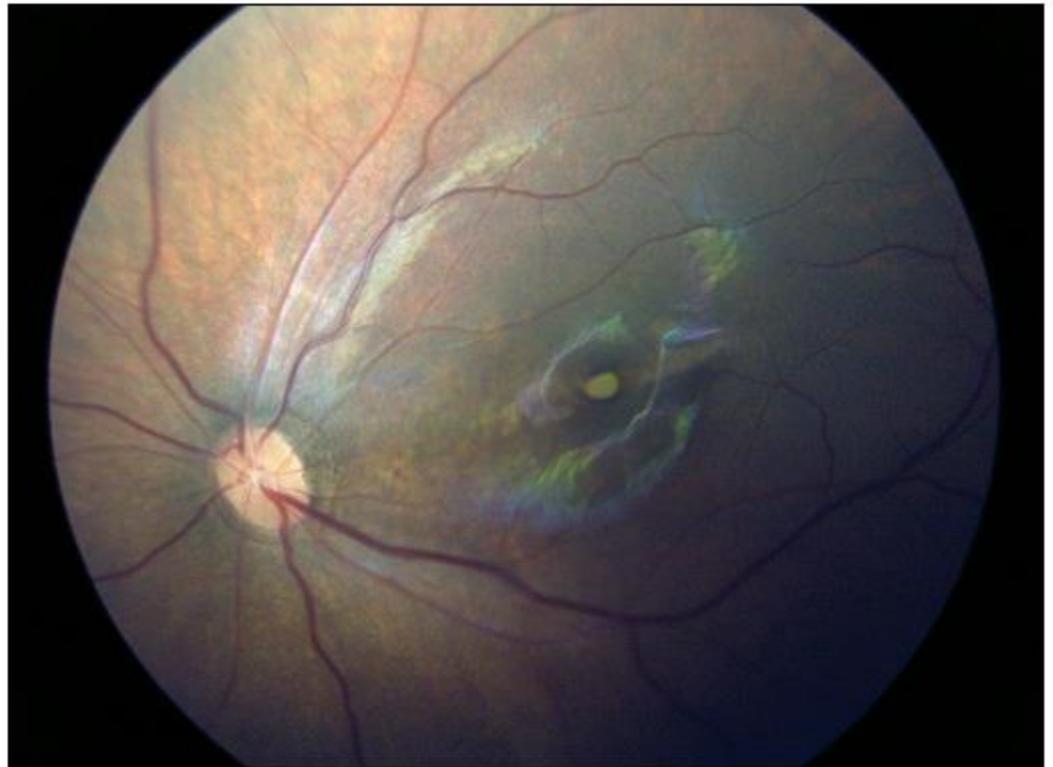


Figure: Chorioretinal scar on the macular region of the left eye with no associated optic disc findings in an infant without microcephaly

Fatal Sickle Cell Disease and Zika Virus Infection in Girl from Colombia

Laura Arzuza-Ortega, Arnulfo Polo, Giamina Pérez-Tatis, Humberto López-García, Edgar Parra, Lissethe C. Pardo-Herrera, Angélica M. Rico-Turca, Wilmer Villamil-Gómez, Alfonso J. Rodríguez-Morales

Emerging Infectious Diseases • www.cdc.gov/eid • Vol. 22, No. 5, May 2016

Óbitos relacionados em outros países

The image shows a screenshot of the BBC News website. At the top, the BBC logo is on the left, and navigation links for 'Sign in', 'News', 'Sport', 'Weather', 'Shop', 'Earth', and 'Travel' are on the right. Below this is a red banner with the word 'NEWS' in white. Underneath the banner is a horizontal menu with links for 'Home', 'Video', 'World', 'UK', 'Business', 'Tech', 'Science', 'Magazine', and 'Entertainment'. The 'World' link is highlighted. Below the menu, the page is categorized under 'US & Canada' and 'US Election 2016'. The main headline reads 'First US Zika death reported in Puerto Rico'. At the bottom of the article preview, it says '© 29 April 2016 | US & Canada'.

Acute myelitis due to Zika virus infection

Sylvie Mécharles, Cécile Herrmann, Pascale Poullain, Tuan-Huy Tran, Nathalie Deschamps, Grégory Mathon, Anne Landais, Sébastien Breurec, Annie Lannuzel

Ilha de Guadalupe:

- Quadro clínico compatível com mielite
- jan/2016
- 15 anos
- RT-PCR + no LCR



Figure: Magnetic resonance imaging (MRI) showing myelitis in Zika virus infection

(A) T2 sequences showing hypersignal in the thoracic cord T5–T8 (arrow) and enlargement of the cervical spinal cord.

(B) Sagittal short time inversion recovery (STIR) sequences showing hypersignal in the cervical spinal cord C4–C7 (arrow).

CORRESPONDENCE



Zika Virus Associated with Meningoencephalitis

Ilhas Nova Caledônia,
Vanuatu e Salomão:

- Quadro clínico de meningoencefalite
- 81 anos
- Isolamento viral + no LCR

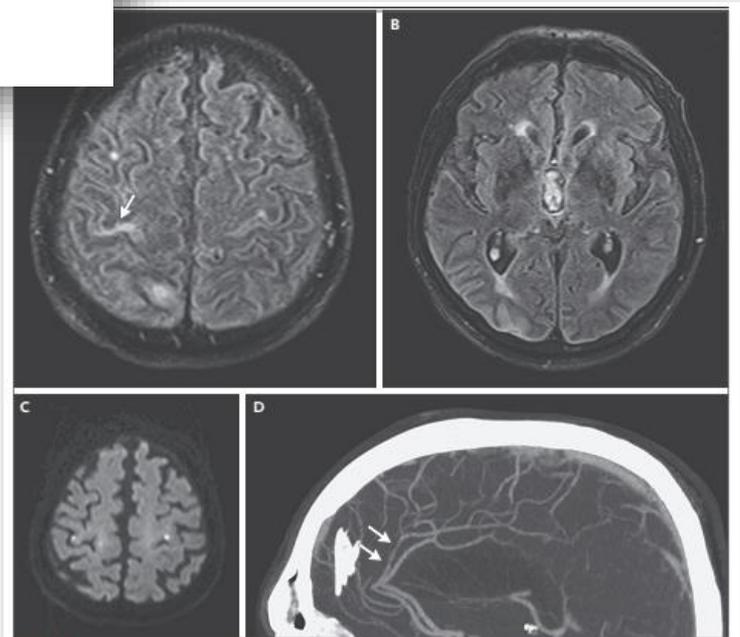


Figure 1. Imaging of the Brain.

MRI with the use of fluid-attenuated inversion recovery (FLAIR) imaging revealed subcortical white-matter hyperintensities in the right frontal region, the right parietal region (Panel A), the right temporo-occipital region (Panel B), and bilateral rolandic regions (Panel A). The slight hyperintensity of the right rolandic fissure (Panel A, arrow) is suggestive of meningitis. The multiple punctuated hyperintensities on diffusion-weighted sequences are suggestive of ischemic foci (Panel C). The MRI with FLAIR imaging and diffusion-weighted sequences were performed with the use of a 3T MRI unit (Magnetom Verio, Siemens). The computed tomographic angiogram shows an irregular narrowing of the right callosomarginal artery (Panel D, arrows). Angiography was performed with the use of a Discovery CT750 HD scanning system (GE Medical Systems).

Thrombocytopenia and subcutaneous bleedings in a patient with Zika virus infection

Paramaribo:

- 54 anos
- RT-PCR + sangue 2º dia
- sangramento no 29º dia
- Pqt 10.000/mm³

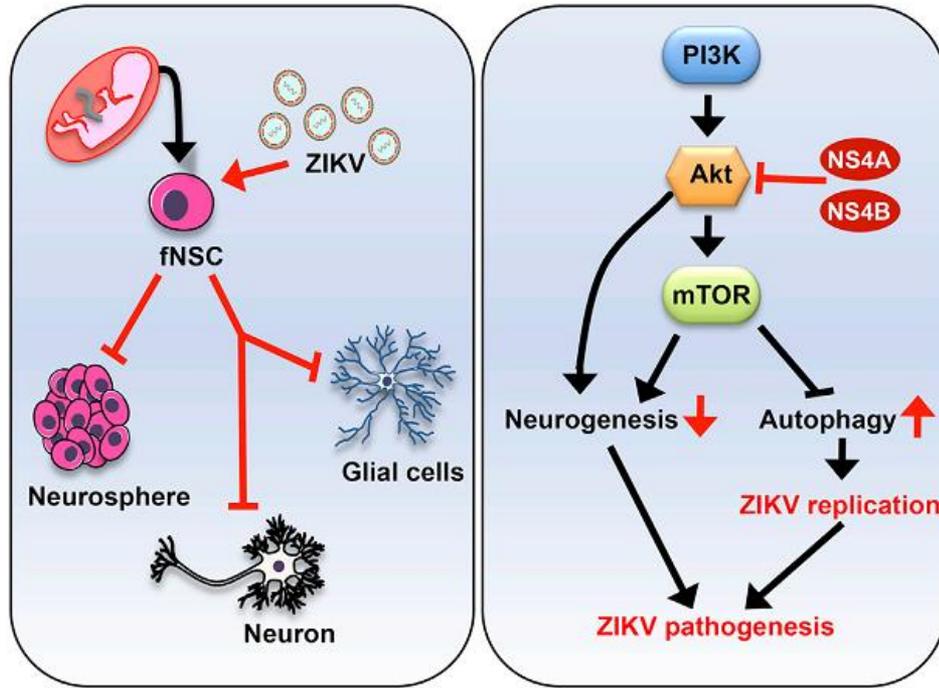


Figure: Skin and tissue symptoms

(A) Swelling of the hand and wrists, and (B) skin rash during acute illness (day 2). Photos courtesy of the patient. (C,D) Subcutaneous haematomas on day 18, when the patient was recovering from acute illness. Photos taken at the Academic Medical Center, Amsterdam, Netherlands.

Cell Stem Cell

Zika Virus NS4A and NS4B Proteins Deregulate Akt-mTOR Signaling in Human Fetal Neural Stem Cells to Inhibit Neurogenesis and Induce Autophagy



Published: August 11, 2016

RESUMO DAS EVIDÊNCIAS JÁ BEM ESTABELECIDAS

- O Zika é causador de Síndrome de Guillain Barré, microcefalia e outras complicações (Síndrome do Zika Congênito)
- Estas complicações podem ocorrer em qualquer fase da gestação
- A transmissão do Zika é predominantemente pelo Aedes
- A transmissão sexual parece ser importante
 - Eliminação pelo sêmen em pacientes que nunca tiveram sintomas
 - Confirmada eliminação pelo sêmen por até 6 meses
- O Zika pode causar lesões neurológicas e outras complicações de baixa letalidade

Dúvidas relevantes

- Qual a proporção de mães infectadas terão filhos com alterações?
- Quais os fatores predisponentes a complicações no feto?
- Qual influência de anticorpos contra outros flavivirus?

TRATAMENTO

- Sintomático:
 - Anti-histamínico
 - Paracetamol ou dipirona
- Tratamento das complicações:
 - Tratamento de suporte

PROFILAXIA DA GESTANTE

- Roupas claras e longas
- Manter em ambientes com tela mosquiteira
- Uso de repelentes (DEET, Icaridina e IR3535)
- Não há nenhuma restrição por parte da ANVISA, nem CDC sobre uso de inseticida ambiental desde que o produto seja registrado e uso seja correto
- Uso de preservativo durante toda gestação mesmo que o parceiro esteja sem sintomas

TENDÊNCIA ESPERADA PARA OS PRÓXIMOS ANOS

- Apenas um sorotipo conhecido
- Acredita-se que induza imunidade duradoura
- Provavelmente as primeiras epidemias serão as mais intensas
- Tenderão a se espalhar por todas as áreas do país com maior gravidade nas áreas afetadas pelo dengue
- A maior parte do nascimentos de crianças com Síndrome do Zika Congênito deverão ocorrer no segundo semestre



OBRIGADO!

andre.freitas@campinas.sp.gov.br