

CENTRO UNIVERSITÁRIO SÃO CAMILO
Curso de Biomedicina

Mateus Abdias Banov

**VIROSES BRASILEIRAS EMERGENTES TRANSMITIDAS POR
VETORES**

São Paulo

2017

Mateus Abdias Banov

**VIRORES BRASILEIRAS EMERGENTES TRANSMITIDAS POR
VETORES**

Projeto do Trabalho de Conclusão de Curso
apresentado ao curso de Biomedicina do
Centro universitário São Camilo, orientado
pela Prof. Dra. Dyana Alves Henriques, como
requisito parcial para obtenção do título de
Bacharel em Biomedicina.

São Paulo

2017

Mateus Abdias Banov

**VIROSES BRASILEIRAS EMERGENTES TRANSMITIDAS POR
VETORES**

São Paulo, 30 de outubro de 2017

Professor Orientador Prof. Dra. Dyana Alves Henriques

Professor Examinador Prof. Dr. Ronni Rômulo Novaes e Brito

Gostaria de agradecer meu pai, Marcos, por todo incentivo diário e nos momentos mais difíceis nunca me deixar desistir. Obrigado por ser um exemplo de profissional e exemplo de ser humano dedicado.

Gostaria de agradecer minha mãe, Lucí, por ter colocado 100% do seu tempo para cuidar de mim, abrindo mão de tudo. Obrigado por ser exemplo de uma pessoa guerreira e disciplinada que está pronta para todas as situações, além dos cafés mais fortes que me deixaram acordado por muito tempo.

Gostaria também de agradecer minha irmã, Ludmíla, por me fazer rir nos momentos turbulentos e por ser minha companheira e melhor amiga. Obrigado pelo incentivo dado e nunca ter me deixado fraquejar.

Gostaria de agradecer a minha namorada, Giulia, por ter me aguentado durante os quatro anos de faculdade, pela compreensão nos momentos difíceis e por me fazer relaxar nos momentos de estresse, e sempre me mostrar um caminho diferente.

Agradeço também a minha queria orientadora, Dyana Alves Henriques por toda dedicação que teve com o nosso trabalho. Obrigada também pelo suporte, incentivo e carinho comigo. Obrigado também por ser uma das responsáveis pela minha paixão pela Microbiologia.

Por fim, agradeço ao Centro Universitário São Camilo e seu corpo docente pelo comprometimento com seus alunos, proporcionando uma educação de qualidade e formando profissionais da área da saúde diferenciados.

BANOV, M.A. VIROSES BRASILEIRAS EMERGENTES TRANSMITIDAS POR VETORES 2017. 90f. Trabalho de conclusão de curso (Graduação em Biomedicina) – Centro Universitário São Camilo, São Paulo, 2017.

As arboviroses têm representado uma preocupação significativa na sociedade médica. Não somente pelo ressurgimento de doenças e as últimas grandes epidemias que ocorreram no Brasil e no mundo, mas também pela capacidade de adaptação dos vetores ao ambiente urbano. Dentre as principais arboviroses estão incluídas as famílias *Togaviridae*, *Arenaviridae* e *Bunyaviridae* que possuem importantes vírus transmitidos por artrópodes e roedores. Outro importante vírus que causou grande preocupação na sociedade científica foram os vírus pertencentes à família *Filoviridae*. Entretanto, esta família não possui um vetor conhecido. Os primeiros sinais clínicos são inespecíficos, no entanto podem evoluir para a principal enfermidade característica destes vírus sendo ela a febre hemorrágica, cujos sinais são marcados por uma febre alta e sangramento por diversas regiões corporais, o que pode resultar em óbito em poucas horas. Os grandes surtos das últimas décadas foram cruciais para os desenvolvimentos de estudos científicos, uma vez que estes tomaram grandes proporções mundiais gerando grande quantidade de internações, além de gerar gastos para os órgãos públicos com internações e tratamento. O desconhecimento da patogenicidade dos vírus ainda é um grande desafio para encontrar uma cura específica para a doença, e o tratamento tem sido realizado por meio da utilização de medicamentos a fim de amenizar os sintomas e sinais clínicos.

Palavras chave: 1. Arenavirus 2. Febre hemorrágicas virais 3. Flavivirus 4. Hantavirus 5. Infecções por Arbovirus – terapia 6. Togaviridae I. Henriques, Dyana Alves II. Centro Universitário São Camilo III. Título

BANOV, M.A. EMERGING BRAZILIAN VIRUSES TRANSMITTED BY VECTORS 2017. 90f. Graduation in Biomedicine – Centro Universitário São Camilo, 2017

Arboviruses have been a significant concern in medical society. Not only by the resurgence of diseases and the last major epidemics that occurred in Brazil and the world, but also by the ability of the vectors to adapt to the urban environment. Among the main arboviruses are the families Togaviridae, Arenaviridae and Bunyaviridae that have important viruses transmitted by arthropods and rodents. Another important virus that caused great concern in the scientific society were the viruses belonging to the Filoviridae family. However, this family does not have a known vector. The first clinical signs are non-specific; however, they can progress to the main characteristic of these viruses, being hemorrhagic fever, whose signs are marked by a high fever and bleeding from various body regions, which can result in death within a few hours. The great outbreaks of the last decades were crucial for the development of scientific studies, since these took great proportions worldwide, generating a great amount of hospitalizations, besides generating expenses for the public organs with hospitalizations and treatment. Lack of awareness of the pathogenicity of viruses is still a major challenge in finding a specific cure for the disease, and treatment has been carried out through the use of drugs to ameliorate clinical symptoms and signs.

Keywords 1. Arenavirus 2. Viral haemorrhagic fever 3. Flavivirus 4. Hantavirus 5. Arbovirus infections - therapy 6. Togaviridae I. Henriques, Dyana Alves II. University Center São Camilo III. Title

Lista de Figuras

Figura 1- Estrutura do DENV evidenciando as principais proteínas estruturais e seu material genético	18
Figura 2- Estrutura genômica dos Flavivirus mostrando a formação das proteínas estruturais e não estruturais	18
Figura 3 - Ciclo de replicação do DENV evidenciando os principais eventos ocorridos na célula hospedeira	21
Figura 4- Ciclo do Vírus da febre amarela sinalizando o ciclo silvestre, o ciclo urbano e os principais vetores.....	29
Legenda 5- Ciclo do Zika vírus indicando os dois ciclos do vírus.....	33
Figura 6- Organização genômica do CHIKV evidenciando os principais eventos ocorridos para produção das proteínas estruturais e não estruturais.....	39
Figura 7- Biossíntese do CHIKV exemplificando os eventos da formação da partícula viral e o material genético do vírus.....	42
Figura 8- Ciclos de transmissão do MAYV constatando os ciclos enzoótico, rural e urbano com seus respectivos vetores transmissores.....	47
Figura 9- Estrutura do HTNV com representação das principais proteínas estruturais e seus principais segmentos de RNA.....	52
Figura 10- Ciclo de transmissão do HTNV	54
Figura 11- Casos confirmados de hantavirose, registrados conforme a unidade federada de residência. Brasil, 2007 a 2012.	58
Figura 12- Coeficientes de incidência e de letalidade da Hantavirose por estados brasileiros 2007 a 2012.	59
Figura 13- Ciclos de transmissão do VORO evidenciando o ciclo silvestre e seus possíveis vetores e o ciclo urbano e seus principais vetores	63
Figura 14- Estrutura dos Arenavirus evidenciando seu material genético e seus segmentos ambientais	65

Lista de Tabelas

Tabela 1- Comparativo dos possíveis casos de dengue entre os anos de 2014 e 2015 e incidência por 100 mil hab., até a semana epidemiológica 48, separados por região.	26
Tabela 2- Comparativo dos possíveis casos de dengue entre os anos de 2016 e 2017, e a incidência por 100 mil hab. até a semana epidemiológica 19, separados por região.	27
Tabela 3 - Distribuição dos casos de febre amarela notificados à SVS/MS até 23 de fevereiro de 2017.	31
Tabela 4 - Distribuição dos casos de microcefalia por Zika Vírus e/ou alterações no sistema nervoso central, durante a SE 45/2015 e SE 52/2016	37
Tabela 5 - Febre causado por Zika vírus por 100 mil Hab. Comparado com a incidência do Vírus da Dengue e Chikungunya Vírus em regiões do Brasil durante a DE 51/2016	38
Tabela 6 - Número de casos prováveis e incidência da Febre Chikungunya (100/mil hab.), até a SE 52, por região. Brasil, 2015 e 2016.....	45
Tabela 7 - Registro de casos suspeitos de doença pelo vírus Mayaro, dividido por estados Brasileiros	50
Tabela 8 - Casos de infecção por Sabin vírus já registrados	67
Tabela 9 - Casos prováveis e letalidade dos casos de Ebola em 2015 na África ...	72

Lista de Siglas

ARAV – *Vírus Araraquara*

BDBV – *Bundibugyo vírus*

CDC – Centro de controle e prevenção de doenças

CHIKV – *Vírus chikungunya*

CNCC – Células cranianas da crista neural

SCZV – Síndrome congênita associada a ZIKV

DENV – *Vírus da Dengue*

EBOV – *Vírus ebola*

ESC – Células estaminais embrionárias

FHV – Febre hemorrágica viral

GUNV – *Vírus Guararito*

HTNV – *Haantan vírus*

iPSC – Células pluripotentes estaminais induzidas

JUNV – *Vírus junin*

JAQV – *Vírus Juquitiba*

LANV – *Laguna negra vírus*

MACV – *Machupo vírus*

MAYV – *Vírus Mayaro*

NCX – Células troncos corticais neurais

NES – Células epiteliais neuronais

NIAID – Instituto Nacional de Alergia e Doenças infecciosas

NPC – Células neuprogenitoras

NTR – Regiões não traduzíveis

OMS – Organização Mundial da Saúde

ORF – Sequências de leituras abertas

PSC – Células estaminais pluripotentes

RER – Reticulo endoplasmático rugoso

RESTV – *Reston ebolavírus*

RpRd – RNA polimerase dependente de RNA

SABV – *Vírus Sabiá*

SDC – Síndrome de Choque da Dengue

SE- Semana epidemiológica

SGB – Síndrome de Guillain-Barré

SNC – Sistema nervoso central

SPCHV – Síndrome pulmonar cardiovascular por hantavírus

SRHV – Síndrome renal por hantavírus

SUBV – *Sudan ebolavirus*

TAFV – *Tai Forest ebolavirus*

UTI – Unidade de terapia intensiva

VORO – *Vírus oropouche*

WNV – *West Nile vírus*

YFV – *Vírus da febre amarela*

ZIKV – *Zika vírus*

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	11
2 OBJETIVO.....	15
2.1 Objetivo específico	15
3 METODOLOGIA.....	16
4 Desenvolvimento.....	17
4.1 <i>Flaviviridae</i>	17
4.2 <i>Togaviridae</i>	39
4.3 <i>Bunyaviridae</i>	51
4.4 <i>Arenaviridae</i>	64
4.5 <i>Filoviridae</i>	68
5 Considerações Finais	73

1 INTRODUÇÃO

As doenças infecciosas evidenciam algumas peculiaridades que as diferem de outras doenças humanas, como o caráter inesperado e explosivo em nível global, a transmissibilidade, a relação com o ambiente, com o comportamento do ser humano e a eficiência de prevenção e erradicação (FAUCI; MORENS, 2012). A maioria dos patógenos encarregado dessas enfermidades são de origem zoonótica, ou seja, permanecem na natureza em ciclos envolvendo um vetor e um animal silvestre (LIMA-CAMARA, 2016). As mudanças do meio ambiente causadas por ações antrópicas relacionadas às atividades econômicas permitem que, insetos vetores, como os mosquitos, tornem-se sinantrópicos, facilitando a transmissão dos patógenos ao homem (NORRIS, 2004).

As Febre hemorrágicas virais (FHV) são enfermidades que geralmente apresentam alto coeficiente de mortalidade e elevado potencial epidêmico. Essas infecções são responsáveis por causar terror nas populações atingidas, e caso não sejam controladas a tempo, frequentemente se propagam com intensidade e levam os serviços assistenciais ao colapso. A febre hemorrágica é temida desde a época das Guerras Púnicas, quando uma epidemia desconhecida e de grandes proporções emergiu na península do Peloponeso, a qual resultou em inúmeras mortes na cidade-estado de Atenas (SANTOS; ROMANOS; WIGG, 2015). O conceito de FHV foi originado na década de 1930 por pesquisadores soviéticos, que estavam estudando a febre hemorrágica com síndrome renal causada pelo hantavírus. O conceito de FHV inclui doenças causadas por cerca de 23 vírus de RNA pertencentes à quatro famílias taxonômicas: *Arenaviridae*, *Bunyaviridae*, *Filoviridae* e *Flaviviridae* (PAESSLER; WALKER, 2013).

Os arbovírus representam um grupo de vírus transmitidos por artrópodes hematófagos, de um hospedeiro vertebrado a outro vertebrado. A replicação do vírus no hospedeiro produz uma alta viremia, a qual permite a infecção de um novo vetor a partir da ingestão de sangue. Os vírus se multiplicam nas células dos artrópodes e nestes, normalmente, não existe evidência de doença ou danos (TRABULSI; ALTERTHUM, 2015).

Os arbovírus que causam doenças em humanos e em outros animais de sangue quente pertencem a cinco famílias virais: *Bunyaviridae*, *Togaviridae*, *Flaviviridae*, *Reoviridae* e *Rhabdoviridae*. Acredita-se que haja mais de 545 espécies de arbovírus, das quais 150 são capazes de causar doenças em seres humanos (LOPES; NOZAWA; LINHARES, 2014).

A família *Bunyviridae* constitui um grande grupo de 200 vírus que são divididos em gêneros. *Bunyavirus*, *Phlebovirus*, *Nairovirus* e *Hantavirus* são os principais e somente o primeiro citado contém representantes transmitidos por artrópodes (LOPES; NOZAWA; LINHARES, 2014). Estes vírus são reconhecidos por causarem doenças humanas graves e frequentemente fatais, como por exemplo Síndrome pulmonar cardiovascular por *Hantavirus* (SPCHV) e Síndrome renal por *Hantavirus* (SRHV) (FIGUEIREDO, 1999).

No Brasil, foram isolados dezenas de vírus da família *Bunyaviridae*, sendo o VORO um importante vírus no ponto de vista epidemiológico. Na Amazônia Brasileira, a febre do Oroprouche é considerada, depois da dengue, a arbovirose que mais acomete o homem (MOTA et al., 2016; CAVALHEIRO et al, 2016).

No Brasil, os principais arbovírus causadores de epidemias pertence às famílias *Togaviridae* e *Flaviviridae*. Os vírus da família *Togaviridae* são comumente conhecidos como togavírus. Além dos arbovírus endêmicos como o CHIKV, outros arbovírus negligenciados também causam epidemias, como o *Vírus Mayaro* (MAYV). O MAYV em 1955 quando foi isolado no Brasil e desde então surtos em diversos estados brasileiros vem acontecendo. A maioria desses surtos aconteceu nas regiões rurais, lugar o qual o vírus é transmitido pelo mosquito *Haemagogus spp*, entretanto foi isolado em área urbana a partir de *Aedes aegypti* (MOTA et al., 2016; CAVALHEIRO et al, 2016).

O *Vírus da Dengue* (DENV), o *Vírus da Febre Amarela* (YFV) e o *Zika vírus* (ZIKV) são arbovirus muito conhecidos que pertencem a família *Flaviviridae* e ao gênero *Flavivirus*. Os *Flavivirus* compreendem mais de 70 vírus, sendo muitos deles arbovírus que são transmitidos por mosquitos ou carrapatos (HEINZ et al., 2012).

Em todo o mundo, o DENV é o mais importante arbovírus humano já isolado. É transmitido pelo mosquito *Aedes aegypti* e é responsável por um alto índice de mortalidade. Os sorotipos de DENV estão divididas em 4 grupos de acordo com suas

propriedades genéticas e antigênicas, DENV-1, DENV-2, DENV-3 e DENV-4. O YFV é uma zoonose que possui dois ciclos epidemiológicos: A febre amarela urbana e a febre amarela silvestre, sendo a urbana transmitida principalmente pelo mosquito *Aedes aegypti* (MOTA et al., 2016; TRABULSI; ALTERTHUM, 2015).

O ZIKV, um flavivírus emergente transmitido por mosquito, foi inicialmente isolado de um macaco Rhesus na floresta Zika em Uganda, em 1947. Este vírus é transmitido por várias espécies de mosquitos *Aedes*. O ZIKV foi responsável por um dos maiores surtos dos últimos anos, a qual deixou o Brasil e o mundo em alerta devido a uma suposta relação com a microcefalia. Embora a doença seja autolimitada, os casos de manifestações neurológicas e a síndrome de Guillain-Barré foram descritos na Polinésia Francesa e no Brasil durante as epidemias de ZIKV (MLAKAR et al., 2016).

Diferente dos arbovírus, os robovírus são vírus transmitidos por roedores. Os seres humanos se infectam por meio do contato direto com o sangue, fezes ou saliva do roedor infectado ou pela inalação de partículas virais presentes na urina dos roedores, os quais se caracterizam por serem os principais reservatórios do vírus. Exemplos importantes são os *Hantavírus* e os *Arenavírus* (FUKUSHI et al., 2012; DUSI et al., 2016). Os Hantavírus são conhecidos por causarem duas principais doenças: a SPCHV e a SRHV, sendo a SPCHV encontrada principalmente no continente americano e a SRHV na Europa e na Ásia (DUSI et al., 2016).

Outros vírus importantes transmitidos por roedores são os *Arenavírus*, os quais recebem esse nome devido a presença de ribossomos em suas partículas virais que apresentam um aspecto de areia, a qual é característica da família (GRANDE-PÉREZ et al., 2015). Os arenavírus se classificam em dois grupos antigênicos diferentes: arenavírus do Velho Mundo, inclui os vírus endêmicos na África; e os arenavírus do Novo Mundo, que compreendem os vírus endêmicos nas Américas (SOTO; MATTAR, 2010). A linhagem destes últimos é representada pelos *Vírus junin* (JUNV), *Vírus guararito* (GUNV), *Vírus sabiá* (SABV) e *Vírus machupo* (MACV), os quais são agentes etiológicos da febre hemorrágica em países como Argentina, Venezuela, Brasil e Bolívia, respectivamente (FUKUSHI et al., 2012).

Já a família *Filoviridae*, por sua vez, não possui mosquitos e nem roedores como vetores. Diferentes dos arbovirus e robovirus, os vetores dos vírus desta família

não são muito conhecidos e sua transmissão entre indivíduos contaminados é possível. De acordo com a OMS, o Ebola vírus é uma zoonose transmitida pelo contato direto com a carne e com os fluídos corporais dos animais reservatórios (PACHECO; RODRIGUES; SILVA, 2016).

A família *Filoviridae* possui importantes gêneros de vírus causadores de febre hemorrágica, o gênero *Marburg virus* e *Ebola virus*. A identificação do *Ebola virus* aconteceu no Zaire em 1976 em seu primeiro surto e, nesta época, foram isoladas cinco espécies, a saber: ZEBOV, SUBV, BDBV, TAFV e o RESTV (PACHECO; RODRIGUES; SILVA, 2016). Por sua vez, o gênero *Marburg virus* possui apenas uma espécie, o *Lake Victoria marburg virus*, o qual foi isolado pela primeira vez em pacientes com febre hemorrágica na Alemanha (TRABULSI; ALTERTHUM, 2015).

Devido à sua elevada virulência, alta taxa de mortalidade e facilidade de transmissão por meio de fluidos corporais, o vírus Ebola é considerado um agente de bioterrorismo da categoria A pelos CDC e o Instituto Nacional de Alergia e NIAID (PACHECO; RODRIGUES; SILVA, 2016).

2 OBJETIVO

Relatar a partir de uma revisão de literatura o histórico de surtos das principais viroses emergentes no Brasil causadas por vírus transmitidos por vetores, além de descrever os principais fatores predisponentes ao risco de contaminação pelos vírus mais relevantes.

2.1 Objetivo específico

- Apresentar aspectos epidemiológicos das febres hemorrágicas;
- Apresentar as principais espécies vírais envolvidas.

3 METODOLOGIA

O levantamento dos dados foi realizado a partir de consulta das publicações de autores de referência na área, sendo realizada uma leitura minuciosa dos títulos e resumos. Utilizou-se como instrumento para a coleta de dados, as bases de dados: PubMed, além de livros da área de microbiologia, publicados entre os anos de 2010 a 2017, nos idiomas português, inglês e espanhol. Utilizou-se para a realização do mesmo os seguintes descritores: Arboviroses, Febres Hemorrágicas, vírus emergentes, *Flavivirus*, *Hantavirus*, *Arenavirus*, *Togavirus*, *Filovirus*. O trabalho foi realizado no período do mês 01 a 10 de 2017. Foram aceitos todos os tipos de delineamentos metodológicos, de acordo com a qualidade e relevância com o tema em questão.

4 Desenvolvimento

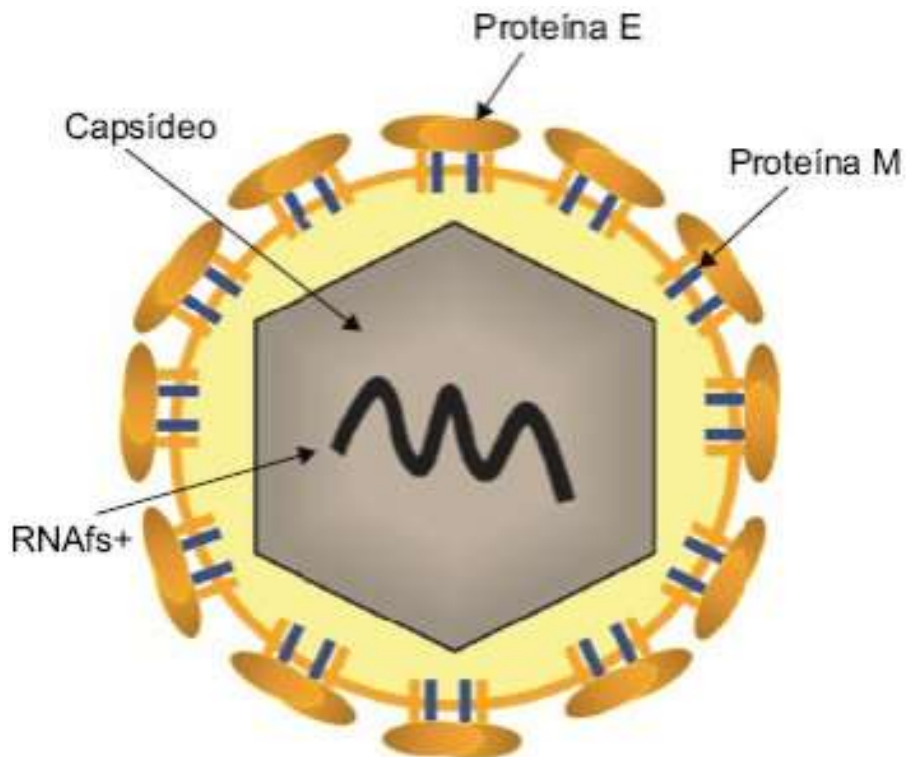
4.1 *Flaviviridae*

Os Flavivírus representam um grande grupo de arbovírus que pertencem à família *Flaviviridae*, a qual inclui importantes vírus que possuem um grande peso na comunidade médica e social, sendo gastos milhões de dólares todos os anos para cuidados com os pacientes e para controle dos vetores. Os principais vírus que compõem essa família são: O vírus da Dengue, o vírus da encefalite japonesa, o vírus West Nile, o vírus da Febre Amarela e o Zika vírus (LOPEZ-DENMAN; MACKENZIE, 2017).

O Vírus da Febre amarela, o Vírus da Dengue e o Zika Vírus são os principais constituintes da família. Esses vírus possuem estruturas simples de 40 a 60 nm de diâmetro e uma simetria icosaédrica. Eles detêm um capsídeo viral (C) e são envoltos por um envelope viral, no qual estão inseridas as proteínas de membrana (M), e espículas de natureza glicoproteica (E). Estes vírus comportam um RNA de fita simples com polaridade positiva de aproximadamente 11kb, a qual possui somente uma única sequência de leituras abertas (ORF) com 10.233 nucleotídeos responsáveis por codificarem numerosas proteínas (Figura 1). Este genoma está cercado por duas regiões não codificantes, UTR, a qual é importante para a regulação e expressão do vírus. (LOPES; NOZAWA; LINHARES, 2014).

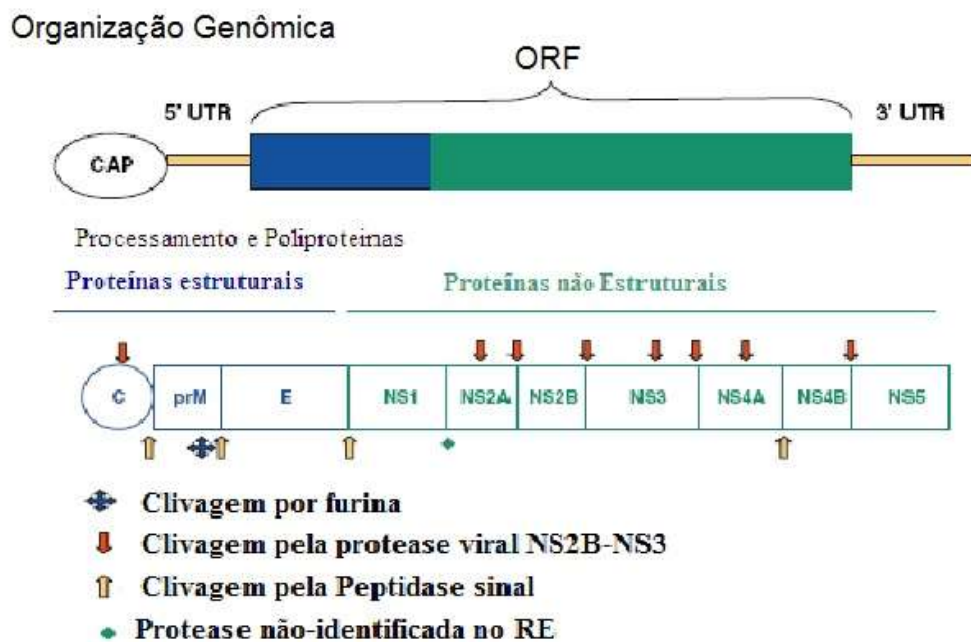
O genoma destes três vírus codifica três proteínas estruturais de extrema importância: a proteína C do capsídeo, a proteína do envelope prM que é precursora da proteína M e, por último a proteína E. Além dessas, o genoma codifica outras proteínas não estruturais conhecidas como NS1, NS2A, NS2B, NS3, NS4A, NS4B, NS5, as quais desempenham um papel regulador e de expressão do vírus, como a replicação, virulência e patogenicidade (Figura 2) (LOPES; NOZAWA; LINHARES, 2014). A clivagem dessas proteínas acontece a partir da SPase, a qual pertence a maquinaria de transcrição do hospedeiro. Para a clivagem das proteínas não estruturais, os vírus são responsáveis por codificarem uma serino-protease, a qual cliva as proteínas NS2A/NS2B, NS2B/NS3, NS3/NS4A e por último o NS4B/NS5. A proteína C é clivada em 2 etapas, sendo a primeira pela protease viral e a segunda pela sinal-peptidase celular. Já a proteína prM é posteriormente clivada por uma enzima celular conhecida como *furina-like* (VELANDIA; CASTELLANOS, 2011).

Figura 1- Estrutura do DENV evidenciando as principais proteínas estruturais e seu material genético



Fonte: (SANTOS; ROMANOS; WIGG, 2015).

Figura 2- Estrutura genômica dos *Flavivirus* mostrando a formação das proteínas estruturais e não estruturais



Fonte: ADAPTADO de (NUNES, 2011).

A proteína C do capsídeo, conhecida também como proteína do núcleo, possui aproximadamente 11kDa e sua estrutura secundária é formada por quatro hélices alfa, as quais cada uma possui uma função específica. A hélice número um possui em sua estrutura aminoácidos básicos que se unem fortemente ao RNA genômico recém-sintetizado, e desta maneira, formam um complexo riboproteico conhecido como nucleocapsídeo, o qual tem a função de proteger o RNA viral da degradação e promove a organização do mesmo no interior da partícula viral (VELANDIA; CASTELLANOS, 2011).

A hélice número dois possui natureza muito hidrofóbica que intervém na montagem da ribonucleoproteína e na formação da partícula viral. No primeiro caso esta proteína favorece a aproximação do RNA viral à proteína C que está ancorada no retículo endoplasmático. As hélices três e quatro são responsáveis por compor o capsídeo viral (VELANDIA; CASTELLANOS, 2011).

A proteína precursora da membrana, pré-M está presente nos virions imaturos, e sua clivagem gera uma proteína de 8 kDa, a proteína M que produz partículas virais maduras. Este peptídeo é processado por meio da furina protease, a qual é capaz de gerar duas partes, a proteína pr e a proteína M, a qual possui dois domínios transmembranares e aproximadamente 40 aminoácidos (VELANDIA; CASTELLANOS, 2011).

A proteína E pesa aproximadamente 50 kDa e possui três domínios, I, II e III, os quais se distribuem na superfície dos vírus. Os domínios I e II são responsáveis pela interação do vírus com a célula do hospedeiro (VELANDIA; CASTELLANOS, 2011).

As funções das proteínas não estruturais dos vírus foram parcialmente definidas. A NS1 possui um peso molecular de 46-55 kDa, dependendo do seu estado de glicosilação. Ela pode ser encontrada em diferentes formas e espaços, podendo estar ancorada na membrana plasmática (MNS1), em compartimentos vesiculares e também na membrana dos vírus, podendo ser secretada para o meio extracelular. No interior dos vírus, a proteína NS1 desempenha um papel importante na replicação viral. Entretanto, na porção extracelular e associado a membrana a NS1 é altamente imunogênica (MULLER; YOUNG, 2013).

A proteína NS2, por sua vez, é clivada em duas subunidades conhecidas como NS2A e NS2B, as quais são pequenas, hidrofóbicas e estão associadas a membrana celular. NS2A possui 22 kDa e está envolvida na montagem viral e na replicação do RNA. Já a NS2B, possui 14 kDa, e atua como cofator da NS3 protease, sendo esta interação responsável por todos os eventos de clivagem na maturação viral (NUNES, 2011).

A NS3 pesa 70 kDa e é responsável por hidrolisar os complexos das outras proteínas estruturais, como o complexo NS2A/NS2B. A porção C-terminal possui um domínio com importantes atividades enzimáticas, os quais são responsáveis por auxiliar a síntese do RNA viral. A proteína NS4, também é clivada em duas subunidades a NS4A que possui um peso molecular de 16 kDa, e a subunidade NS2B de 27 kDa. Essas proteínas estão associadas à membrana, e sua porção C-terminal serve de sequência sinal para o deslocamento da NS2B para o lúmen do retículo endoplasmático e a partir da sua interação com a NS3, regula a replicação (VELANDIA; CASTELLANOS, 2011; NUNES, 2011).

Por fim, a proteína NS5 é a mais conservadora. Esta proteína é multifuncional e possui, na sua extremidade N-terminal, uma função enzimática da metiltransferase e guanidiltransferase e são responsáveis pela metilação do RNA genômico. A extremidade C-terminal, está localizada a RNA polimerase. Portanto a NS5 possui como sua principal função agir como polimerase na replicação viral (VELANDIA; CASTELLANOS, 2011).

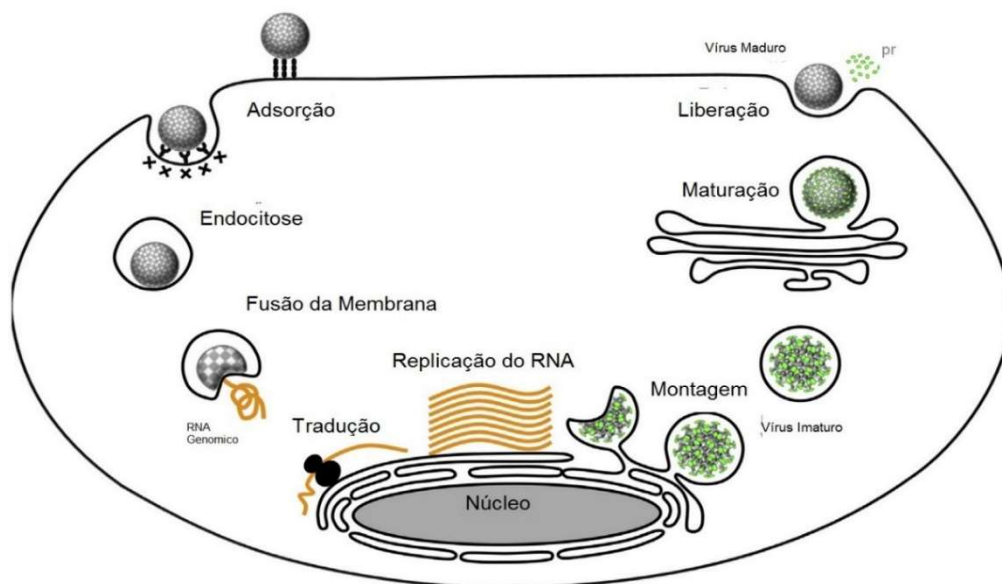
Acredita-se que a ligação e a adsorção dos vírus na célula hospedeira são mediadas por receptores específicos para as proteínas do capsídeo viral. O baixo pH no processo de endocitose é capaz de induzir a fusão do envelope viral com a membrana da célula (LINDENBACH; THIEL; RICE, 2007).

Após a adsorção na célula do hospedeiro, a partícula é endocitada em vesículas recobertas com clatrina, e o RNA viral é liberado no citoplasma, o qual é responsável por alguns papéis vitais. O RNA serve de RNAm para tradução das proteínas estruturais e não estruturais dos vírus. É responsável pela replicação do próprio RNA que acontece em associação com a membrana celular nos chamados complexos de replicação que começa com uma síntese de uma fita de RNA com polaridade negativa, a qual servirá de molde para a nova fita. Essa reação é catalisada

pela atividade RNA polimerase-RNA dependente (RdRp) proveniente da proteína NS5 em associação a protease/helicase NS3 e outras proteínas não estruturais que possivelmente participam do processo (SANTOS; ROMANOS; WIGG, 2015; LINDENBACH; THIEL; RICE, 2007).

A proteína C juntamente com o RNA genômico compõem o nucleocapsídeo, e a montagem da partícula viral ocorre próximo do retículo endoplasmático, onde a partícula viral adquire o envelope viral com as proteínas E e prM já inseridas. As partículas virais são levadas por meio da via secretora para o complexo de Golgi, onde ocorre a clivagem de prM em M, e rearranjo na proteína E, resultando na maturação da partícula. O deslocamento para a membrana plasmática acontece por meio de vesículas que se incorporam na membrana celular, liberando as partículas por exocitose. O brotamento pela membrana citoplasmática é observado ocasionalmente, indicando não ser esse o principal mecanismo de liberação da partícula viral da célula hospedeira (Figura 3) (SANTOS; ROMANOS; WIGG, 2015).

Figura 3 - Ciclo de replicação do DENV evidenciando os principais eventos ocorridos na célula hospedeira



Fonte: ADAPTADO de LINDENBACH; THIEL; RICE, 2007).

O DENV além de ser o principal representante da família dos flavivirus, ele é também o arbovirus mais importante encontrado no mundo. O DENV é transmitido por um mosquito do gênero *Aedes*, sendo o principal vetor o *Aedes aegypti*. A dengue é uma doença antiga sendo descrita em texto médicos asiáticos antigos. As primeiras descrições do vírus aconteceram em 1778. Rush descreveu o quadro clínico da dengue baseando-se na artralgia, mialgia e a febre. O vírus foi isolado em camundongos em 1943, por Kimura e Hotta, sendo o isolamento dos primeiros sorotipos (DENV, DENV-1 e DENV-2) acontecendo em 1944. Em 1950, Hammon e colaboradores isolaram os outros dois sorotipos (DENV-3 e DENV-4) (LUIPI; CARNEIRO; COELHO, 2007; MOTA et al., 2016).

No Brasil, o DENV-1 foi o sorotipo mais predominante nos anos 80, sendo substituído nos anos 90 pelo DENV-2. Posteriormente apareceram o sorotipo DENV-3 nos anos 2000, e em 2007 o DENV-4 (MOTA et al., 2016).

A transmissão do vírus da dengue acontece a partir da picada do mosquito *Aedes* previamente contaminado. A fêmea do mosquito se contamina a começar com a picada em um indivíduo contaminado a fase febril aguda (fase virêmica). Após 8 a 10 dias de contaminação, a fêmea pode propagar o vírus a partir da picada e injetando a saliva contamina em outra pessoa (SINGHI; KISSOON; BANSAL, 2007).

A patogênese do vírus começa logo após a picada do inseto, sendo o período médio de incubação de 4 a 7 dias, com variação de 4 a 14 dias. Durante este período, os pacientes podem ou não apresentar sintomas, isso vai depender da cepa do vírus, a idade e o estado imunológico. Entretanto, esse tempo assintomático é seguido de uma viremia, associado ao aparecimento repentino de febre e sintomas constitucionais como mialgia, dor de cabeça e também exantema maculopapular pruriginoso. (XAVIER et al., 2012; SINGHI; KISSOON; BANSAL, 2007).

A partícula viral começa sua replicação dentro das células do sistema mononuclear fagocitário, como os macrófagos, monócitos e células B. Além disso o vírus pode infectar também mastócitos, células dendríticas, células endoteliais, leucócitos, órgãos como o fígado, baço, linfonodos, medula óssea, timo, coração, rins, estômago e pulmões. Os principais achados laboratoriais são leucopenia e plaquetopenia que não costuma ser muito intensa. Elevação de transaminases também pode ocorrer, que geralmente é moderado de duas a cinco vezes acima do

limite da normalidade, mas ocasionalmente pode ser mais acentuado cinco a 15 vezes o limite da normalidade (SINGHI; KISSOON; BANSAL, 2007; DIAS et al., 2010).

É de extrema importância diferenciar os casos de dengue dos casos que cursam com manifestações hemorrágicas ou plaquetopenia. A febre hemorrágica por dengue (FHD) que também pode ser chamada de dengue hemorrágica é a forma mais grave da doença (DIAS et al., 2010).

Caso não tenha diagnóstico rápido e um tratamento médico adequado e em tempo hábil, pode evoluir com choque circulatório, situação a qual passa a ser chamada de SCD, que está associada à elevada taxa de mortalidade (DIAS et al., 2010).

Após a fase viremica, o paciente pode evoluir para uma recuperação, ou avançar para uma fase de extravasamento, levando ao dengue hemorrágico. O pico da viremia plasmática e os níveis circulantes da proteína NS1 estão relacionados com a gravidade da infecção causada pelo vírus. A maioria dos casos de dengue hemorrágica é causada pela segunda infecção pelo vírus das dengue por anticorpos que não foram neutralizados na primeira infecção e também o aumento da endocitose mediada pelo receptor Fc nas células mononucleadas fagocitárias (SINGHI; KISSOON; BANSAL, 2007; MARTINA; KORAKA; OSTERHAUS, 2009).

A resposta imune mediada pelo linfócito B após a primeira infecção viral é dirigida predominantemente a proteína E. O risco da doença grave na infecção secundária é maior do que na infecção primária. Isso ocorre porque na infecção primária o paciente produz anticorpos que são neutralizantes para o sorotipo específico dessa infecção (imunidade homóloga) e que vão permanecer por toda a vida. Porém, esses anticorpos vão conferir proteção contra os outros sorotipos (imunidade heteróloga) por apenas alguns meses (três a seis meses). Depois desse período, se o paciente for infectado por sorotipo de vírus diferente daquele que ocasionou a infecção primária, esses anticorpos ligam-se ao vírus, mas não conseguem neutralizá-lo. Além disso, a magnitude da resposta das células T aos antígenos virais da dengue está diretamente relacionada com a gravidade da doença. Na febre hemorrágica causada pela infecção primária, há maiores quantidades de células T que produzem TNF- α e IFN- γ do que na dengue comum e a magnitude de TNF- α e IFN- γ produzidas pelas células T correlaciona-se com a gravidade da doença.

Os doentes com febre hemorrágica têm mais células T produtoras de citocinas, o que sugere que estes pacientes têm uma deficiência no controlo viral mediado por células T citotóxicas e lesões teciduais mediadas por citocinas na doença (MARTINA; KORAKA; OSTERHAUS, 2009; DIAS et al., 2010).

As células alvo primárias são fagócitos mononucleares, incluindo células de Kupffer e, provavelmente, células dendríticas. Em casos fatais, os hepatócitos estão infectados. Efeitos pleurais, peritoneais e / ou pericárdicos são observados em três quartos dos casos fatais. As hemorragias envolvem a mucosa gastrointestinal, a pele, os alvéolos pulmonares e as superfícies serosas. A necrose hepática ocorre com frequência e, tipicamente, está em localização paracentral com mínima resposta inflamatória. As interações entre o vírus, a resposta imune e o endotélio causam o vazamento plasmático agudo na dengue hemorrágica. Antes e durante o extravasamento as concentrações plasmáticas de IFN- α , IFN- γ , IL-6, IL-8, IL-10, CXCL9, CXCL10, CXCL11, TNF- α , MIF, VEGF SCD4, sCD8, receptor de TNF, IL-2R, IL-1RA, TGF-p, e linfócitos T ativados estão aumentados. As concentrações destes elementos estão diretamente correlacionadas com a gravidade da doença clínica (MARTINA; KORAKA; OSTERHAUS, 2009).

Conforme estabelecido pela OMS, todo paciente com dengue necessita ter os quatro critérios para que a doença possa ser classificada com febre hemorrágica. O primeiro critério é o histórico de febre recente até sete dias, trombocitopenia com contagem plaquetária menor que 100.000 mm³, tendências hemorrágicas evidenciadas por um ou mais dos seguintes sinais: prova do laço positiva, petéquias, equimoses ou purpuras, sangramentos de mucosas do trato gastrointestinal e por últimos, extravasamento de plasma devido ao aumento da permeabilidade capilar, manifestado por: hematócrito apresentando aumento de 20% sobre o basal na admissão; queda do hematócrito em 20% após tratamento adequado, ou presença de derrame pleural, ascite e hipoproteinemia (DIAS et al., 2010).

A dengue é um dos principais problemas de saúde pública em várias áreas tropicais do mundo, e segundo a OMS estima que ocorrerem entre 50 e 100 milhões de casos, resultando em cerca de 500 mil internações e 20 mil óbitos por ano. Os primeiros casos no Brasil aconteceram em 1923, no entanto dessa época até o começo de 1980, não foram observadas novas ocorrências. Porém desde 1981, quando a doença voltou a atingir o Brasil, o número de casos de dengue vem

aumentando. Dados das Secretárias de Estado de Saúde mostram que entre os anos de 2002 e agosto de 2014, o maior número de casos da doença ocorreu em 2013, com 1.452.489 de casos registrados sendo as regiões sudeste e centro-oeste as mais atingidas (SANTOS; ROMANOS; WIGG, 2015).

No Brasil, a dengue ocorre com maior frequência entre os meses de janeiro e maio, período de chuva que contribui para a proliferação do mosquito transmissor. Até o ano 2000, os casos de dengue no Brasil eram causados pelos sorotipos DENV-1 e DENV-2. No ano de 2001 foi registrado o primeiro caso de dengue causada pelo sorotipo DENV-3 e em 2008 foi isolado o sorotipo DENV-4, o qual nos anos de 2011 e 2012 representava 59,3% dos casos positivos no país, enquanto os outros sorotipos representavam 40,7% dos casos. Entretanto entre o mês de janeiro e junho de 2014 o sorotipo DENV-1 teve maior número de casos registrados chegando a 83,1% dos casos (SANTOS; ROMANOS; WIGG, 2015).

De acordo com o ministério da Saúde, no ano de 2015 foram registrados 1.587.080 casos prováveis de dengue, até a semana epidemiológica (SE) 48. Durante esse período, a região sudeste apresentou o maior número de casos possíveis em seguida das regiões nordeste, Centro-Oeste, Sul e Norte. No entanto, foram descartados 574.682 casos suspeitos de dengue no mesmo período. A análise da incidência de casos prováveis de dengue (número de casos/100 mil hab.), segundo regiões geográficas, demonstra que as regiões Centro-Oeste e Sudeste apresentam as maiores incidências: 1.389,3 casos/100 mil hab. e 1.171,7 casos/100 mil hab, respectivamente (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2016).

Entre os principais estados afetados, o estado de Goiás se destaca com 2.437,8 casos/100 mil hab. Já o estado de São Paulo apresenta-se com 1.640,4 casos/100 mil hab (Tabela 1). Em 2015, até a SE 48, foram confirmados 1.529 casos de dengue grave e 19.738 casos de dengue com sinais de alarme. No entanto, no mesmo período de 2014, foram confirmados 752 casos de dengue grave e 8.330 casos de dengue com sinais de alarme. No ano de 2015, foram confirmados 839 óbitos por dengue, o que representa um aumento no país de 80,4% em comparação com o mesmo período de 2014, quando foram confirmados 465 óbitos (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2016).

Tabela 1- Comparativo dos possíveis casos de dengue entre os anos de 2014 e 2015 e incidência por 100 mil hab., até a semana epidemiológica 48, separados por região.

Região/ Unidade da Federação	Casos		Incidência (/100 mil hab.)	
	2014 ^a	2015 ^b	2014	2015
Norte	44.014	31.689	255,0	183,6
Rondônia	1.823	1.889	104,3	108,0
Acre	25.009	5.561	3.165,3	703,8
Amazonas	6.321	3.914	163,2	101,0
Roraima	1.043	1.103	209,9	222,0
Pará	4.312	8.253	53,2	101,8
Amapá	2.109	3.132	280,9	417,1
Tocantins	3.397	7.837	226,9	523,6
Nordeste	86.205	293.567	153,4	522,5
Maranhão	2.411	7.280	35,2	106,3
Piauí	7.550	7.560	236,3	236,6
Ceará	21.748	63.215	245,9	714,9
Rio Grande do Norte	10.890	22.102	319,5	648,4
Paraíba	5.459	20.011	138,4	507,4
Pernambuco	9.729	92.395	104,9	995,9
Alagoas	12.857	22.501	387,1	677,4
Sergipe	2.132	7.408	96,1	333,8
Bahia	13.429	51.095	88,8	337,8
Sudeste	304.829	997.268	358,1	1.171,7
Minas Gerais	57.230	182.416	276,0	879,8
Espírito Santo	18.357	29.831	472,5	767,8
Rio de Janeiro	7.296	62.669	44,3	380,7
São Paulo	221.946	722.352	504,0	1.640,4
Sul	22.661	53.106	78,1	183,0
Paraná	22.384	46.943	202,0	423,6
Santa Catarina	129	4.491	1,9	66,8
Rio Grande do Sul	148	1.672	1,3	14,9
Centro-Oeste	111.451	211.450	732,3	1.389,3
Mato Grosso do Sul	3.170	24.829	121,0	947,8
Mato Grosso	6.801	18.178	210,9	563,8
Goiás	89.907	159.025	1.378,3	2.437,8
Distrito Federal	11.573	9.418	405,7	330,2
Brasil	569.160	1.587.080	280,7	782,6

Fonte: (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2016)

A incidência da Dengue em 2016 da SE 1 a SE 52, foram registrados 1.500.535 casos prováveis de dengue, e em 2017, até a SE 19 (1/1/2017 a 13/05/2017), foram registrados 144.326 casos prováveis de dengue no país. Com uma incidência de 70,0 casos/100 mil hab., e outros 100.107 casos suspeitos foram descartados. Em 2017, até a SE 19, a região Nordeste registrou o maior número de casos prováveis (45.431 casos; 31,5%) em relação ao total do país, seguida das regiões Sudeste (42.682 casos; 29,6%), Centro-Oeste (34.778 casos; 24,1%), Norte (17.988 casos; 12,5%) e Sul (3.447 casos; 2,4%) (Tabela 2). Em 2017, até a SE 19, foram confirmados 82 casos de dengue grave e 1.041 casos de dengue com sinais de alarme. Foram confirmados 23 óbitos por dengue até a SE 19 de 2017. No mesmo período de 2016, foram confirmados 585 óbitos. Existem ainda, em 2017, 158 casos de dengue grave

ou dengue com sinais de alarme e 190 óbitos em investigação que podem ser confirmados ou descartados (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2017).

Tabela 2- Comparativo dos possíveis casos de dengue entre os anos de 2016 e 2017, e a incidência por 100 mil hab. até a semana epidemiológica 19, separados por região.

Região/Unidade da Federação	Casos (n)		Incidência (/100 mil hab.)	
	2016	2017	2016	2017
Norte	29.576	17.988	167,0	101,6
Rondônia	6.591	2.040	368,8	114,1
Acre	1.747	1.282	213,9	157,0
Amazonas	5.340	2.849	133,4	71,2
Roraima	92	599	17,9	116,5
Pará	8.111	5.458	98,0	66,0
Amapá	1.209	563	154,5	72,0
Tocantins	6.486	5.197	423,1	339,0
Nordeste	262.817	45.431	461,8	79,8
Maranhão	21.901	4.147	314,9	59,6
Piauí	3.669	1.149	114,2	35,8
Ceará	24.731	24.532	275,9	273,7
Rio Grande do Norte	50.906	2.981	1.464,9	85,8
Paraíba	29.933	1.297	748,4	32,4
Pernambuco	58.140	3.665	617,8	38,9
Alagoas	13.051	990	388,5	29,5
Sergipe	2.564	292	113,2	12,9
Bahia	57.922	6.378	379,2	41,8
Sudeste	807.824	42.682	935,4	49,4
Minas Gerais	503.919	23.740	2.399,9	113,1
Espírito Santo	37.360	4.639	940,2	116,7
Rio de Janeiro	77.021	5.883	463,0	35,4
São Paulo	189.524	8.420	423,5	18,8
Sul	67.930	3.447	230,7	11,7
Paraná	60.117	3.108	534,7	27,6
Santa Catarina	4.865	194	70,4	2,8
Rio Grande do Sul	2.948	145	26,1	1,3
Centro-Oeste	184.729	34.778	1.179,5	222,1
Mato Grosso do Sul	43.646	1.170	1.627,1	43,6
Mato Grosso	17.240	5.350	521,6	161,8
Goiás	107.994	26.621	1.612,8	397,6
Distrito Federal	15.849	1.637	532,3	55,0
Brasil	1.352.876	144.326	656,5	70,0

Fonte: (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2017)

O diagnóstico da dengue depende dos fatores clínicos e de possível exposição ao vírus, como é o caso de pessoas que vivem ou já viajaram para regiões endêmicas de DENV. O diagnóstico consiste em isolamento viral, detecção do antígeno e do ácido nucleico e sorologia para pesquisa de anticorpos. Não há um tratamento para

DENV. Ele acontece com muita hidratação e administração de antieméticos e antitérmicos, sendo a recomendação a não utilização de medicamentos contendo ácido acetilsalicílico, os quais podem aumentar o risco de sangramento. (SANTOS; ROMANOS; WIGG, 2015).

Nos últimos anos, vacinas estão sendo desenvolvidas para o combate contra dengue. A vacinação com DNA tem sido utilizada para induzir respostas imunitárias celulares contra vários antígenos. Esta tecnologia baseia-se na clonagem de um fragmento ou gene específico num plasmídeo bacteriano contendo um promotor forte para expressão em células de mamífero. Vários candidatos de vacinas de DNA pré-clínicas foram manipulados contra DENV, mas, até o ano de 2015, apenas dois foram aprovados para serem testados em seres humanos. Uma vacina monovalente de DNA plasmídico contra DENV-1 (D1ME100) que codifica as proteínas pré-membrana (prM) e envelope (E). Outro candidato a vacina de DNA aprovado para a fase I do ensaio clínico, produzido pelo US Naval Medical Research Center e Vical Incorporated, é uma Tetravalent DENV Vaccine (TVDV) que também codifica prM e E genes, mas a partir de todos os sorotipos (1-4) em um plasmídeo (AZEVEDO, 2011).

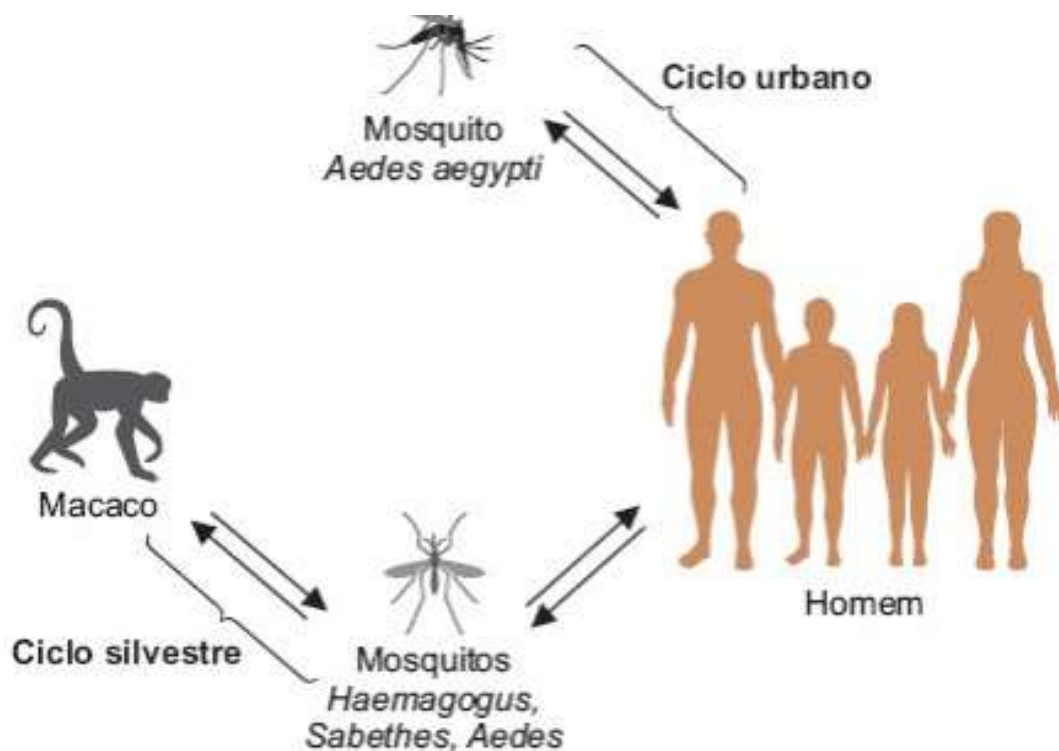
Há pouco tempo, uma nova vacina contra dengue foi aprovada em países endêmicos como México, países da América central, e países da América do Sul, como o Brasil. A CYD-TDV caracteriza-se por ser uma vacina tetravalente quimérica atenuada desenvolvida para os 4 sorotipos da dengue, utilizando uma pequena parcela do modelo da vacina 17D para febre amarela. Os estudos de desenvolvimento da vacina relataram a variação de eficácia da vacina de acordo com o sorotipo viral, estado imunológico do paciente e também o momento do recebimento da primeira dose. No Brasil, a primeira vacina tetravalente desenvolvida pela Sanofi Pasteur foi aprovada em 2015 (LEMOS, 2017).

Outro importante vírus o qual seu agente etiológico também pertence à família *Flaviviridae*, gênero *Flavivirus* é YFV. Os vírions tem estrutura esférica com 50 nm de diâmetro e contém um envelope lipoprotéico. Sua estrutura gênômica se assemelha com o DENV, os quais possuem um capsídeo viral formado pela proteína C, e proteínas de membrana e do envelope. O genoma é constituído por RNA de simples fita e polaridade positiva (+ssRNA) que mede aproximadamente 11 kb, não apresenta cauda de poli-A na sua extremidade 3' e contém uma estrutura tipo cap na sua extremidade 5'. Além disso, seu genoma é o único RNA mensageiro encontrado na

célula hospedeira e consiste em uma ORF que codifica para três proteínas estruturais e sete não estruturais e o seu ciclo viral e adsorção do vírus da febre amarela é igual ao do vírus da dengue, uma vez que eles pertencem à mesma família (TRABULSI; ALTERTHUM, 2008).

A febre Amarela é uma zoonose. Diferente do DENV, este vírus possui dois ciclos conhecidos, o urbano ou clássico e o silvestre. O ciclo urbano compreende a transmissão a partir do mosquito *Aedes aegypti*, que consegue se reproduzir em águas acumuladas no ambiente urbano. O mosquito se infecta ao picar uma pessoa infectada, assim o vírus demora de 12 a 14 dias para acabar sua multiplicação dentro do inseto. Por outro lado, o ciclo silvestre da febre amarela é uma doença endêmica em macacos, transmitida pelo inseto *Aedes hemagogus* ou *Aedes Sabethes*. Os seres humanos podem ser infectados por contatos com macacos ou em áreas com ciclo silvestre (Figura 4) (TRABULSI; ALTERTHUM, 2008).

Figura 4- Ciclo do Vírus da febre amarela sinalizando o ciclo silvestre, o ciclo urbano e os principais vetores



Fonte: (SANTOS; ROMANOS; WIGG, 2015).

O vírus penetra pela pele após a inoculação pelo mosquito infectado, sendo sua replicação inicial nos linfonodos regionais. Após a replicação inicial, o vírus dissemina-se por meio da corrente sanguínea para outros órgãos como fígado, rins,

medula óssea, sistema nervoso central, coração, pâncreas, baço e linfonodos. As lesões causadas estão relacionadas com o órgão no qual acontece a replicação viral, e como consequência a necrose celular. As lesões são mais proeminentes no fígado e nos rins com destruição de grandes quantidades de células parenquimatosas (SANTOS; ROMANOS; WIGG, 2015).

O fígado demonstra-se aumentado de volume, e encontra-se alterações como necrose médio-zonal dos lóbulos hepáticos, esteatose e degeneração eosinofílica dos hepatócitos denotando a lesão hepática devido a apoptose das células. A carga viral nas células de Kupffer leva à uma redução na taxa de formação de protrombina e à icterícia. No entanto não há resposta inflamatória (SANTOS; ROMANOS; WIGG, 2015).

O período de incubação é de três a seis dias. O espectro clínico varia de doença febril benigna não específica até uma doença fulminante, as vezes fatal. A doença inicia-se com febre, calafrios, dor de cabeça e nas costas. Em seguida, ocorrem episódios de náuseas e vômitos. Os sintomas podem durar de três a quatro dias. No quarto dia, inicia-se o período de intoxicação, com febre alta e icterícia moderada. Nos casos graves, aparece proteinúria, e manifestações hemorrágicas. No estágio grave da doença com vômitos negros e icterícia grave, a taxa de mortalidade é alta e pode chegar de 20 a 50% dos casos (TRABULSI; ALTERTHUM, 2008).

Os primeiros casos de uma doença desconhecida que se assemelha a febre amarela foram registrados em 1648 pelo povo Maia em Yucatán, México. Na Europa o primeiro surto de febre amarela ocorreu em 1730, na Península Ibérica, causando inúmeras mortes. No Brasil, a febre amarela surgiu no final do século 17, sendo em 1685 o surgimento de uma epidemia no Pernambuco, além de um grande surto na Bahia (FERREIRA et al., 2011).

Apesar das muitas epidemias que aconteceram no Brasil, a epidemia que irrompeu em meados do século 19 na capital do Império Brasileiro foi atribuída à chegada de um navio negreiro proveniente de Nova Orleans, tendo feito paradas em Havana e Salvador antes de atracar no Rio de Janeiro, em dezembro de 1849. Fato relevante e decisivo foi a instalação do mosquito transmissor *Aedes aegypti* na cidade do Rio de Janeiro. Em fevereiro de 1850, segundo estimativas, a doença atingiu 90.658 sendo 4.160 mortes. Foi então constituída a junta de Higiene Pública que em

se transformou em 1886 em Inspetoria Geral de Higiene e Inspetoria Geral de Saúde dos portos, pois os sanitaristas da época acreditavam que a chegada de embarcações estrangeiras eram as responsáveis por trazerem a doença (FERREIRA et al., 2011).

No Brasil, foram registrados 326 casos de febre amarela, pelo ciclo de transmissão silvestre, e 156 óbitos no país, resultando em uma taxa de mortalidade de 47,8%. No ano de 2000, foi registrado o maior número de casos com a maior mortalidade, sendo o estado de Minas Gerais o mais afetado no período com 101 casos e a taxa de letalidade de 40,7%, seguido pelo estado de Goiás com 77 casos e 50,6% de taxa de letalidade (CAVALCANTE; TAUIL, 2016).

Em dezembro de 2016 foram registrados os alguns casos de febre amarela pelo ciclo urbano. De dezembro até fevereiro de 2017 um surto de febre amarela atingiu o Brasil com 1345 casos suspeitos, dos quais 295 foram confirmados e aconteceram 110 mortes segundo o Ministério da Saúde (Tabela 3). Dos 295 casos confirmados 86% eram homens que possuíam de 30 a 60 anos, sendo a maioria deles homens de áreas rurais principalmente de Minas Gerais. Em 2017, foram notificados 1.130 casos de febre amarela, sendo desses 506 foram descartados e 398 confirmados, com 203 óbitos (GOLDANI, 2017; MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2017).

Tabela 3 - Distribuição dos casos de febre amarela notificados à SVS/MS até 23 de fevereiro de 2017.

UF do LPI	Municípios com casos notificados	Classificação dos casos			
		Total de casos notificados	Casos em Investigação	Casos Confirmados	Casos Descartados
Região Centro-Oeste					
Goiás	1	1	1	0	0
Região Norte					
Tocantins	4	6	2	0	4
Região Nordeste					
Bahia	8	16	9	0	7
Rio Grande do Norte	1	1	1	0	0
Região Sudeste					
Espírito Santo	32	213	139	45	29
Minas Gerais ¹	84	1.067	762	246	59
São Paulo	14	16	6	4	6
UF do LPI em Investigação ²	0	5	5	0	0
Descartados por outras UF ³	0	20	0	0	20
Total	144	1.345	925	295	125

Fonte: (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2017).

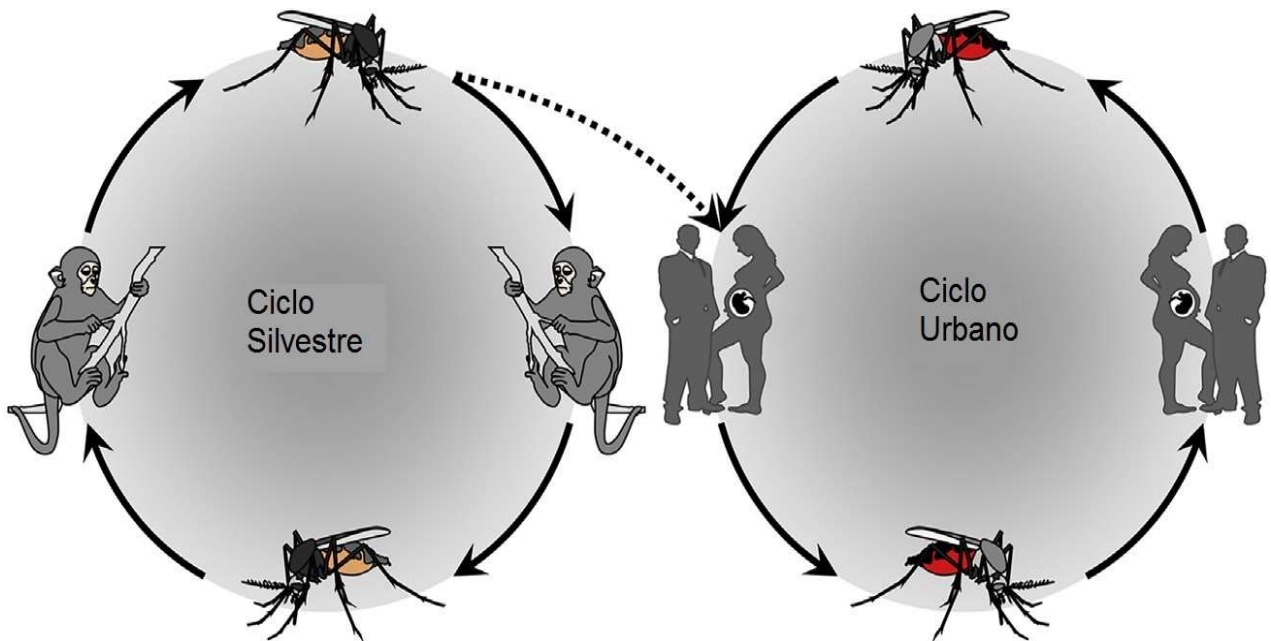
A vacina contra a febre amarela é produzida a partir de cepas 17D atenuada do YFV cultivada em ovos embrionados de galinhas livres de agentes patogênicos. A vacina é o único meio eficaz para prevenir e controlar a doença, sendo recomendada para áreas endêmicas e para pessoas que viajam para essas áreas. Ela induz a formação de anticorpos protetores entre 7 a 10 dias, sendo a taxa de conversão de 95%. Recentemente em 2017 a OMS propôs somente uma dose da vacina, diferentemente dos últimos anos que a recomendação era 1 dose a cada 10 anos. Nas formas leves e moderadas da doença o tratamento é sintomático a base de paracetamol. Nas formas graves, o paciente deve ser encaminhado com urgência na UTI (SANTOS; ROMANOS; WIGG, 2015).

Além do DENV e do YFV, um outro arbovírus que causou muita movimentação da sociedade científica nos últimos anos foi o ZIKV. O ZIKV foi isolado pela primeira vez em 1947 em um soro de um Macaco *Rhesus*, o qual habitava a floresta Zika em Uganda durante um surto de Febre amarela. Entretanto baseado em sua análise filogenética ele pode ser classificado em dois genótipos diferentes, o Africano e o Asiático. O vírus pertence ao gênero *Flavivirus* e a família *Flaviviridae* e possui a mesma organização genômica de todos os vírus da família como o DENV e YFV. O ZIKV possui uma fita simples de RNA com polaridade positiva, a qual é transcrito dentro da célula do hospedeiro formando uma poliproteína que será clivada em proteínas estruturais e não estruturais (SHI; GAO, 2017).

O ZIKV é transmitido para os seres humanos primeiramente a partir da picada de mosquitos infectados, no entanto o vírus pode ser transmitido também da mãe para o filho durante a gravidez, por contato sexual, amamentação, ou transfusão de sangue. Esta variedade na transmissão do vírus é o responsável pela dificuldade em se desenvolver estratégias para o controle de doença (SONG et al., 2017).

ZIKV é transmitido por um artrópode e possui dois tipos distintos de ciclos. O ciclo selvagem envolve a relação entre o ZIKV em primatas não humanos e os mosquitos que habitam as florestas. O ciclo urbano envolve a transmissão do ZIKV em mosquitos urbanos e humanos. Ocasionalmente, o vírus é transmitido de mosquitos infectados provenientes de primatas não humanos para os seres humanos quando convivem em proximidade. O vírus foi isolado na África e na Ásia por mosquitos do gênero *Aedes*, no entanto de diferentes espécies, sendo elas o *A.aegypti*, *A. africanus*, *A.albopictus* entre outros (Figura 5) (SONG et al., 2017).

Legenda 5- Ciclo do Zika vírus indicando os dois ciclos do vírus



Fonte: ADAPTADO de (SONG et al., 2017).

A transmissão do ZIKV diretamente de um ser humano a outro foi documentada e pode ocorrer via vertical, sexual, por meio da amamentação ou transfusão de sangue. Na infecção vertical o vírus pode ser passado da mãe para o feto. Este modo de transmissão foi comprovado não só pela detecção do RNA viral no líquido amniótico, mas também pela detecção do RNA, proteínas/ partículas virais no cérebro, placenta ou soro de neonatos com microcefalia ou aqueles que foram abortados. A transmissão sexual do ZIKV acontece de um parceiro para o outro, já que o vírus pode ser encontrado no sêmen dos pacientes em altos títulos. A transmissão de um homem para uma mulher é mais frequente do que o contrário. É importante salientar que foi comprovado a detecção do vírus na urina, saliva e também em *swabs* nasofaríngeos. As partículas de RNA de ZIKV foram detectadas no leite materno, sugerindo um risco potencial de transmissão viral por meio da amamentação. O ZIKV é susceptível de ser transmitido por transfusões de sangue de doadores que foram infectados com o vírus. (SONG et al., 2017).

A patogênese do ZIKV ainda é desconhecida. Os determinantes e condições que levam a casos sintomáticos ou assintomáticos, à gravidade dos distúrbios neurológicos e aos padrões de disseminação da doença ainda não estão claros. Estudos virológicos, clínicos, imunológicos e histopatológicos são necessários em

abordagens integradas para esclarecer os aspectos desconhecidos envolvidos na etiopatogenia das formas clínicas de Zika (POSSAS et al., 2017).

As infecções pelo ZIKV parecem ser subclínicas (possivelmente em até 80% das infecções) ou causar uma leve enfermidade após o período de incubação de três a 12 dias. Os sintomas, que duram por aproximadamente dois a sete dias, incluem febre, conjuntivite, artralgia, mialgia e erupção cutânea disseminada, que pode ser pruriginosa. Cefaleia, dor retro-orbital, edema periférico e distúrbios gastrointestinais também foram observados (BASARAB et al., 2016).

Apesar da patogênese do ZIKV ser desconhecida nos seres humanos, estudo *in vitro* conseguem demonstrar como esta patogênese acontece. A utilização de modelos *in vitro* e *in vivo* tem um conhecimento muito avançado dos mecanismos e consequências da doença do ZIKV no SNC. Sistemas *in vitro* e *in vivo* têm sido utilizados para abordar a ligação entre ZIKV e microcefalia, bem como outras deficiências neurológicas. Até 2015, o ZIKV não estava relacionado a sintomas neurológicos ou danos cerebrais em seres humanos (RUSSO; JUNGSMANN; BELTRÃO-BRAGA, 2017).

Os sistemas *in vitro* foram estabelecidos com sucesso para investigar esta ligação utilizando avanços do campo de células estaminais tais as células estaminais pluripotentes induzidas (iPSC) e linhagens de células estaminais embrionárias (ESC). As PSC foram diferenciadas com sucesso em neuroprogenitores, neurônios, células gliais e em estruturas organóides cerebrais. Esta plataforma tem sido muito importante para a compreensão da patogênese do ZIKV em geral e seus efeitos, particularmente no cérebro. ZIKV não foi associado com sintomas neurológicos ou danos cerebrais em seres humanos até 2015, quando uma nova cepa circulante, chamado ZIKVBR foi identificado. Esta cepa foi inicialmente investigada *in vitro* revelando-se altamente neurotrópica, causando morte celular, especialmente em NPC e neurônios corticais imaturos. Ambos os tipos de células permitiram a replicação viral, que induziu a apoptose e que era compatível com o tecido cerebral ausente observado na malformação do córtex e na microcefalia como um todo (TANG et al., 2016).

A cepa ZIKVBR pareceu ser mais agressiva e também afeta a neurogênese muito mais particularmente quando comparada com a cepa ZIKV original. Como ZIKV pode infectar vários tipos de células, é essencial identificar receptores celulares utilizados para a ligação viral. Uma vez que o vírus é transmitido por uma picada de mosquito, as células epiteliais são provavelmente os primeiros alvos para a infecção

viral e foram usadas para investigar receptores de células-alvo ZIKV (Tang et al., 2016).

Os receptores TAM (Tyro3, AXL e Mer), receptores de imunoglobulina de células T e receptores de domínio mucina (TIM), fosfatidilserina, receptores de lectina de tipo C e receptores DC-SIGN já foram descritos como vias de entrada de *flavivírus*. Os receptores TAM são uma família de receptores de tirosina quinase cujos papéis são essenciais para a regulação homeostática de respostas imunes (Lemke, 2013). Os receptores TAM também atuam para manter a neurogênese no cérebro adulto e suportam a sobrevivência, proliferação e diferenciação do NSC. Apesar do fato de que os receptores TAM não são essenciais para o desenvolvimento embrionário do cérebro, eles estão presentes em células progenitoras neuronais corticais durante a embriogênese (RUSSO; JUNGSMANN; BELTRÃO-BRAGA, 2017).

Após a infecção, algumas células irão sofrer apoptose. A P53 é uma proteína chave na via apoptótica, e em NPCs infectados com ZIKV, os níveis de proteína p53 ficam aumentados, bem como a quantidade de p53 fosforilada, que é compatível com o estresse genotóxico e indução de apoptose. Nas Células Neuronais Epiteliais (NES) infectadas com ZIKV e Células-Tronco Corticais Neurais (NCX), a quinase-1 de ligação a TANK fosforilada (pTBK1), uma proteína que participa no ciclo celular e na resposta imune inata antiviral, foi realocada dos centrosomas para a mitocôndria, alterando assim o ciclo celular e consequentemente induzindo a morte celular (RUSSO; JUNGSMANN; BELTRÃO-BRAGA, 2017).

A microcefalia primária é estabelecida durante o primeiro trimestre da gravidez quando a neurogênese cortical é mais pronunciada. O mesmo parece ser verdadeiro para a microcefalia ligada a ZIKV, com os casos mais graves de microcefalia associada a ZIKV correlacionando-se com a infecção materna durante o primeiro trimestre. Os progenitores neurais embrionários e fetais no prosencéfalo em desenvolvimento parecem ser especialmente susceptíveis aos efeitos adversos da infecção por ZIKV. Vários relatos correlacionam a infecção materna por ZIKV com microcefalia, bem como anomalias oculares de desenvolvimento. Ao contrário dos flavivírus relacionados, como o WNV e o DENV, que podem infectar células neurais, mas que visam neurônios maduros WNV ou provocam uma resposta menos citotóxica (DENV), o ZIKV exibe um tropismo claro para células neurais proliferativas, muitas vezes com efeitos citotóxicos (MERFELD et al., 2017).

A ZIKV também infecta de forma produtiva e prejudicial as CNCC, que dão origem a ossos cranianos e podem exercer efeitos paracrinose no cérebro em desenvolvimento. Uma vez que os viriões de Zika entram em regiões neurogênicas no cérebro, eles reduzem o número de células progenitoras mitóticas promovendo a parada do ciclo celular e a morte celular. O ZIKV não é o único flavivirus que desencadeia apoptose e autofagia. Por exemplo, tanto o DENV como o WNV podem desencadear a ativação da caspase para induzir a apoptose (MERFELD et al., 2017).

Assim, o ZIKV parece causar microcefalia não porque desencadeia respostas específicas para ZIKV, mas porque desencadeia comportamentos celulares que perturbam a proliferação e sobrevivência de NPCs durante períodos críticos de desenvolvimento cerebral. O ZIKV pode também promover não autonomamente a microcefalia promovendo a saída do ciclo celular precoce e a diferenciação de progenitores corticais, uma vez que a infecção do CNCC provoca a secreção de proteínas que promovem a diferenciação neuronal. A infecção por ZIKV após o primeiro trimestre também pode prejudicar o desenvolvimento neural. Alguns bebês, que não foram classificados como microcefálico no nascimento e que podem ter sido infectados durante o segundo ou mesmo terceiro trimestre de desenvolvimento, têm demonstrado desenvolver microcefalia e outros distúrbios neurológicos (MERFELD et al., 2017).

Além da microcefalia, acredita-se que o ZIKV esteja relacionado com outra enfermidade neurológica, a Síndrome de Guillain-Barré. Apesar de desconhecidos, acredita-se que os mecanismos fisiopatológicos da Zika e sua relação com a SGB sejam de origem imunológica, associados a uma evolução genética do vírus para uma forma mais patogênica. Inclusive, acredita-se que um maior risco de desenvolvimento de SGB estaria relacionado a uma infecção por dengue, seguida por uma infecção por Zika (ALAM et al., 2017).

O tratamento com um antiviral para o ZIKV ainda não existe. A doença pode ser tratada por meio de repouso, paracetamol e uso de anti-histamínicos para o controle do prurido. A vacina para ZIKV ainda não foi desenvolvida sendo assim não há uma prevenção eficaz para mulheres grávidas (ALAM et al., 2017).

Descoberto em Uganda em 1947, ZIKV foi confinado pelos primeiros 60 anos a uma zona equatorial em África e Ásia. Fora desta zona, no entanto, surgiu na ilha de Yap em 2007, espalhou-se para a Polinésia Francesa e outras ilhas do Pacífico em

2013-2014, chegou à América Latina em 2015 e disseminou-se para a América do Norte em 2016. Agora, ZIKV está circulando em As Américas, o Sudeste Asiático e as Ilhas do Pacífico (SONG et al., 2017).

No ano de 2015, os casos de microcefalia de Zika e / ou alterações no SNC em recém-nascidos no Brasil aumentaram 20 vezes. Em 2016, um aumento exponencial no número de casos foi igualmente relatado. De uma média anual de 200 casos de microcefalia confirmada antes do primeiro caso relatado em maio de 2015, até o final de dezembro de 2016, haviam sido confirmados 2.366 casos no país. Foram incluídas alterações no SNC com evidência de infecção congênita por ZIKV e, portanto, são agora referidas como CSZV. A microcefalia causalmente relacionada ao ZIKV foi confirmada se o caso atendesse aos critérios estabelecidos por uma definição de caso. Os casos foram indeferidos de acordo com os seguintes critérios: exames normais; Microcefalia e / ou malformações congênitas confirmadas por causas não infecciosas ou casos que não satisfazem os critérios da definição do caso (Tabela 4). A tabela 4, apresenta uma visão atualizada destas infecções por ZIKV no país, com 10.867 casos notificados de 8 de novembro a 31 de dezembro de 2016 (semanas epidemiológicas 45/2015 a 52/2016), 2.366 casos confirmados, 49 investigados / prováveis, 3.183 investigados e 5.269 descartados (POSSAS et al., 2017)

Tabela 4 - Distribuição dos casos de microcefalia por Zika Vírus e/ou alterações no sistema nervoso central, durante a SE 45/2015 e SE 52/2016

Brasil/Regiões	Total Notificado 2015-2016	Confirmados	Prováveis/Investigação	Investigados	Descartados
Brasil	10,867	2,366	49	3,183	5,269
Nordeste	7,023	1,804	5	1,580	3,634
Sudeste	2,324	298	44	1,100	882
Norte	550	92	0	239	219
Centro-Oeste	716	145	0	220	351
Sul	254	27	0	44	183

Fonte: ADAPTADO de (Ministério da Saúde, 2017).

A distribuição espacial dos casos de CSZV no país indica uma concentração extrema de casos confirmados e notificados na região Nordeste. Sendo os casos notificados de CSZV estavam concentrados em 58% dos municípios desta região, e os casos confirmados em 31,9%. (POSSAS et al., 2017).

A distribuição geográfica da incidência de ZIKV (Tabela 5) também deve ser observada, apesar das limitações nas estimativas de incidência no país. Entre os estados, três deles têm a maior incidência: Mato Grosso, no Centro-Oeste do Brasil, com 652,9 casos / 100 mil; Bahia, no Nordeste do Brasil, com 328,2 casos / 100 mil; e Rio de Janeiro, no Sudeste do Brasil, com 363,6 casos / 100 mil (Tabela 5) (POSSAS et al., 2017).

Tabela 5 - Febre causado por Zika vírus por 100 mil Hab. Comparado com a incidência do Vírus da Dengue e Chikungunya Vírus em regiões do Brasil durante a DE 51/2016

Região	Chikungunya	Dengue	Zika
Norte (Tocantins)	44.0	222.6	73.8 (150.6)
Nordeste (Bahia)	407.7	573.4	134.2 (338.5)
Sudeste (Rio de Janeiro)	27.7	999.5	105.6 (407.7)
Sul (Paraná)	6.0	250.4	3.3 (6.1)
Centro-Oeste (Mato Grosso)	11.2	1,318.8	219.2 (670.5)

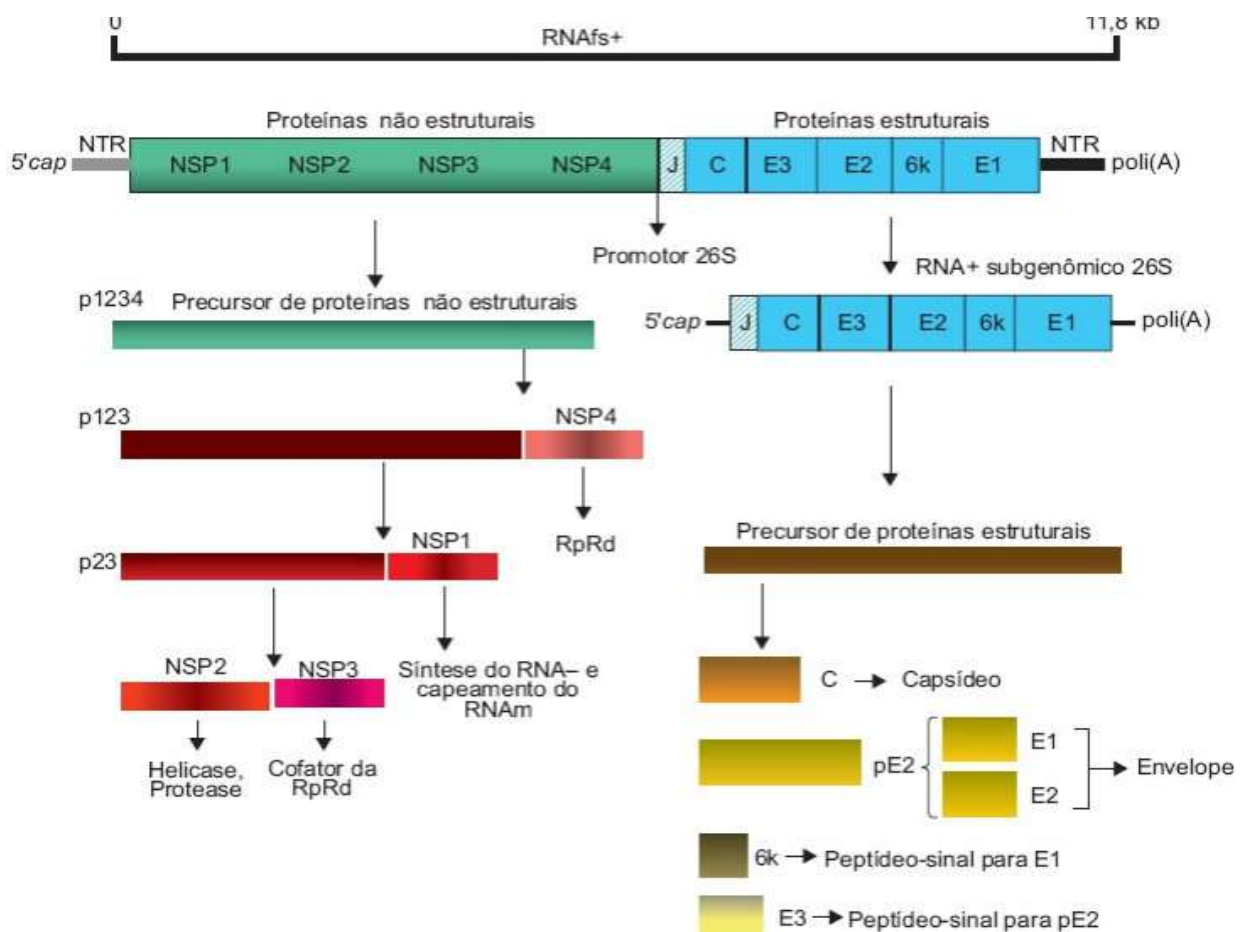
Fonte: ADAPTADO de (Ministério da Saúde, 2016).

4.2 *Togaviridae*

Dentro do grupo das doenças infecciosas emergentes e reemergentes, os arbovirus como o DENV e o Chikungunya (CHIKV) são considerados importantes desafios para a saúde pública. Além do cenário causado pelos *Flavivirus*, os quais são endêmicos em todo o país, a introdução do CHIKV no território brasileiro traz grande preocupação (HONÓRIO et al., 2015).

O CHIKV é um arbovirus, que foi isolado pela primeira vez em 1953 após uma epidemia na Tanzânia. Este vírus pertence ao gênero *Alfavirus* da família *Togaviridae*. Ele é transmitido pela picada da fêmea do mosquito da espécie *Aedes*, geralmente o *Aedes aegypti* e o *Aedes albopictus*. O CHIKV é um vírus envelopado, esférico e possui uma única fita de sentido positivo de RNA. Seu genoma possui um tamanho de aproximadamente 12 kb e possui 2 sequências de leituras abertas (ORF). Seu genoma é capaz de codificar proteínas não estruturais (nsP1, nsP2, nsP3 e nsP4) e 5 proteínas estruturais (C, E3, E2, 6K e E1) (Figura 6) (WAHID et al., 2017).

Figura 6- Organização genômica do CHIKV evidenciando os principais eventos ocorridos para produção das proteínas estruturais e não estruturais



Fonte: ADAPTADO de (SANTOS; ROMANOS; WIGG, 2015).

A primeira ORF localizada na região 5' é traduzida a partir do RNA genômico e codifica uma poliproteína precursora de quatro proteínas não estruturais. A segunda ORF é traduzida a partir do RNA subgenômico 26S em 1 capsídeo (C), 2 glicoproteínas do envelope (E1 e E2) e dois pequenos peptídeos denominados E3 e 6K (SANTOS; ROMANOS; WIGG, 2015).

A região aminoterminal da proteína C possui 261 aminoácidos e teoricamente se liga ao RNA genômico, enquanto a região carboxiterminal é mais conservada e interage com outras cópias de proteína C para formar o nucleocapsídeo, além de interagir com a região citoplasmática da proteína E2 (SANTOS; ROMANOS; WIGG, 2015).

As glicoproteínas E1 e E2 formam heterodímeros no envelope viral e são responsáveis pela adsorção e fusão da partícula com a membrana celular. A proteína E3 é um pequeno peptídeo de 64 aminoácidos, glicosilado e rica em cisteína, que funciona como peptídeo sinal para a proteína pE2 (precursora de E2 e E3), além de auxiliar a proteína E2 a adquirir sua forma adequada e ajudar na formação do heterodímero. A proteína E3 é clivada do precursor pE2 por furinas ou furinas-like. A proteína 6k funciona como preptídeo-sinal para a proteína E1 e é importante para a formação dos vírions (SANTOS; ROMANOS; WIGG, 2015).

As proteínas não estruturais são produzidas a partir de uma poliproteína precursora dominada p1234 traduzida diretamente do RNA genômico. Esta proteína se auto cliva gerando dois produtos, p123 e NSP4, sendo o NSP4 a proteína que possui atividade de RNA polimerase-RNA dependente (RpRd). Essas proteínas juntas formam um complexo juntamente com cofatores celulares que produzem moléculas de RNA genômico com polaridade negativa. Outra clivagem subsequente da p123 acontece separando esta proteína em p23 e NSP1, sendo essa clivagem a responsável por dar origem ao complexo da polimerase que irá produzir fitas de RNA genômico positiva e negativa. Para finalizar a última clivagem acontece tornando a p23 em NSP2 e NSP3 a qual resulta em um complexo da polimerase que produz apenas moléculas de RNA genômico com polaridade positiva. Além de replicar o genoma, esse complexo é capaz de transcrever o RNA subgenômico que corresponde a extremidade 3' (Figura 7) (SANTOS; ROMANOS; WIGG, 2015).

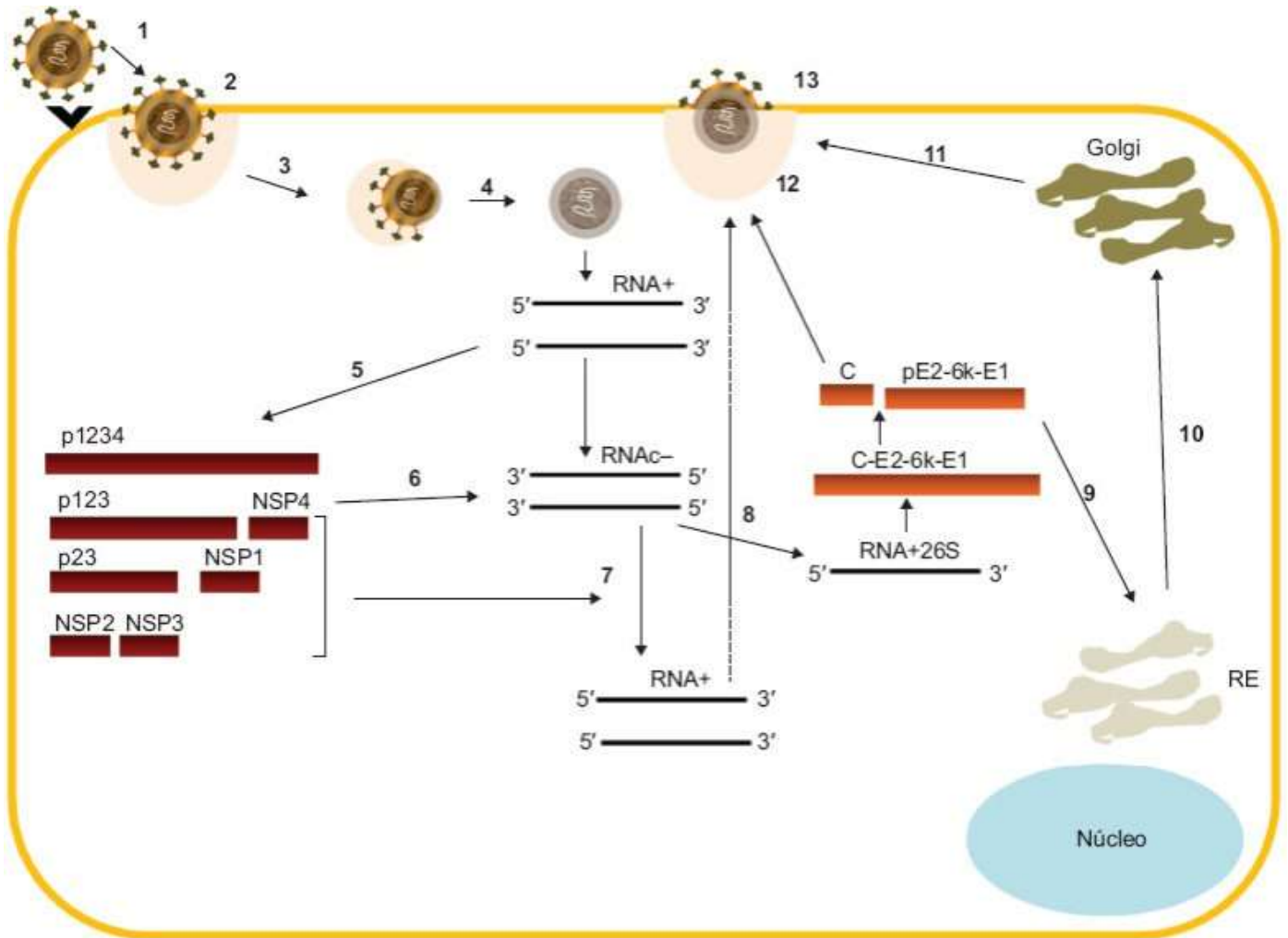
O CHIKV entra na célula hospedeira por uma endocitose mediada por clatrin. A proteína E2 é a principal estrutura responsável pela ligação à célula. Alguns receptores celulares têm sido implicados nesse processo tais como DC-SIGN, L-SIGN. Após a endocitose a glicoproteína E1 sofre alterações em sua forma devido ao baixo pH. Como resultado desta mudança, o nucleocapsídeo viral é liberado no citoplasma e depois será desmontada para liberar o RNA viral. O genoma viral é traduzido pela maquinaria da célula hospedeira para gerar a poliproteína p1234, a qual é precursora das proteínas não estruturais. A clivagem da p1234 irá gerar a p123 e a proteína não estrutural NSP4. As proteínas p123 e NSP4 juntamente com proteínas do hospedeiro formam um complexo responsável pela replicação inicial que vai sintetizar o RNA de cadeia negativa. O RNA de cadeia negativa é utilizado como molde para síntese de RNA genômico de cadeia positiva e do RNA subgenômico (RNA 26S). O RNA subgenômico serve como RNAm para a síntese das poliproteínas estruturais (C- pE2-6k-E1). A proteína pE2-6k-E1 é inserida na membrana do retículo endoplasmático pela sequência-sinal na região aminoterminal e é processada em pE2 e E1. Estes peptídeos são transportados ao complexo de Golgi, onde são glicosilados e levados para a membrana plasmática. Durante este transporte a pE2 é clivada em E2 e E3 por furinas ou *furinas-like*. Paralelamente a tudo isso o RNA⁺ migra para a superfície da célula, na qual será montada a partícula viral que sairá por brotamento (Figura 7) (ABDELNABI; NEYTS; DELANG, 2017).

O grupo do alfavírus compreende aproximadamente 30 espécies diferentes, as quais do ponto de vista clínico podem ser separados em 2 grandes grupos. O primeiro grupo está associado em especial aos Alfavírus do Novo Mundo que causam encefalite e o outro grupo está associado a exantema e poliartrite causado geralmente pelos vírus do Velho Mundo. O CHIKV embora seja membro do grupo dos vírus artritogênicos, durante os recentes surtos, foram documentados casos de meningocefalite em neonatos e doença hemorrágica. A transmissão do CHIKV acontece através da picada do mosquito *Aedes aegypti* ou *Aedes albopictus*. No decorrer da transmissão o CHIKV se replica nos fibroblastos da pele e se dissemina para os órgãos por meio da corrente sanguínea podendo parar no fígado e nas articulações (SCHWARTZ; ALBERT, 2010).

Durante a fase aguda da infecção, altos títulos de vírus chikungunya estão presentes no sangue, resultando em viremia que pode ser detectada por PCR em

tempo real nos primeiros dias da infecção. A resposta inflamatória resultante coincide com a elevação de mediadores do sistema imune seguida por infiltração de células do sistema imune em articulações infectadas e tecidos circundantes (BURT et al., 2017).

Figura 7- Biossíntese do CHIKV exemplificando os eventos da formação da partícula viral e o material genético do vírus



Fonte: ADAPTADO de (SANTOS; ROMANOS; WIGG, 2015).

A febre de Chikungunya é tipicamente uma doença febril de início rápido, caracterizada por astenia intensa, artralgia, mialgia, cefaléia e erupção cutânea. O início abrupto da febre segue um período médio de incubação de 3 dias. Quando a febre está presente, a temperatura corporal é normalmente superior a 39 ° C. O aparecimento da febre coincide com viremia, e a intensidade da infecção aguda se correlaciona com a viremia. A infecção aguda geralmente dura uma semana, até a viremia terminar. Logo após o aparecimento da febre, ocorrem mialgias e artralgias graves. Estes são frequentemente tão intenso que os pacientes têm dificuldade em deixar a posição em que estavam quando seus sintomas começaram. A dor articular

é geralmente simétrica e localizada tanto nos braços como nas pernas (em 90% dos pacientes). As grandes articulações são quase sempre sintomáticas, assim como, em menor grau, as pequenas articulações e a coluna vertebral (WEAVER; LECUIT, 2015).

Edema periarticular e artrite aguda também podem ocorrer, em particular nas articulações interfalangeanas, pulsos e tornozelos, bem como dor ao longo das inserções ligamentares. A erupção ocorre em 20 a 80% dos casos de febre chikungunya, mas também é observada em outras doenças arbovirais, como a dengue. As erupções são tipicamente maculopapulares e focadas no tronco, mas também pode atingir a face e envolver os braços e pernas, as solas e as palmas das mãos. Alguns sinais e sintomas inespecíficos incluem linfadenopatia, prurido e anormalidades digestivas. Sentimentos de fraqueza, desmaios, confusão e distúrbios de déficit de atenção são observados na fase aguda, mas podem refletir a intensidade da febre em vez da patogênese específica do CHIKV. Complicações raras podem ocorrer durante a fase aguda, incluindo conjuntivite, uveíte, iridociclite e retinite, que normalmente resolvem. Estes sinais e sintomas foram descritos em locais geográficos, dos quais não foram notificados outros surtos de doença arboviral, o que sugere que eles foram causados pela infecção pelo CHIKV. A febre chikungunya severa pode manifestar-se como encefalopatia e encefalite, miocardite, hepatite e falha multiorgânica. As complicações hemorrágicas são raras e devem levar à consideração de diagnósticos alternativos (WEAVER; LECUIT, 2015).

Para o tratamento, os antiinflamatórios podem ser usados para controlar os sintomas e o inchaço articular, não existem agentes terapêuticos específicos para tratar pessoas infectadas e nem vacinas licenciadas para prevenir a febre chikungunya. Até que haja um tratamento ou vacina, o controle da doença, dependerá da redução do vetor e da limitação do contato entre os seres humanos e os mosquitos *A. aegypti* e *A. albopictus*. Reduzir as populações desses mosquitos com base nas aplicações tradicionais de larvicidas e adulticidas tem tido sucesso limitado no controle da dengue (BRIZZI, 2017).

Diferentemente dos *Alfavirus* que infectam neurônios, o CHIKV parece infectar células do sistema nervoso central e, em particular as células do plexo coroide. Manifestações neurológicas da doença são significativamente menos comuns, mas a incidência parece estar aumentando na última década, particularmente entre os casos mais graves. Uma revisão de 405 casos de suspeita de febre CHIKV na Índia em 2006

encontrou sintomas neurológicos em 9% dos casos CHIKV confirmados e 3,14% dos casos suspeitos. Outro estudo na mesma região constatou que 16,3% dos casos suspeitos de CHIKV tinham doença neurológica, com pacientes acima de 60 anos de idade mostrando uma maior proporção de doença neurológica. De fato, CHIKV parece ter aumentado a neurovirulência entre os doentes graves, idosos e neonatos. Um estudo de 90 sorologias confirmadas, hospitalizadas (e, portanto, mais significativamente doentes) em casos de CHIKV em Ahmedabad, Índia, encontrou manifestações neurológicas da doença em 61% dos casos, embora 26/40 destes casos fossem descritos como encefalopatia generalizada e, portanto, ser específico para CHIKV. As manifestações neurológicas de CHIKV mais comumente incluem encefalite, encefalopatia e neuropatia periférica (incluindo síndrome de Guillain-Barre) (BRIZZI, 2017).

Na África, CHIKV foi relatado pela primeira vez na Tanzânia em 1952. Este evento foi seguido por várias outras epidemias na República Centro-Africana, Guiné, Burundi, Angola, Uganda, Malawi, Nigéria, República Democrática do Congo e vários outros países. Nos anos 60 e 90, ocorreram surtos na República Democrática do Congo, na República Centro-Africana, no Malawi, no Uganda, no Burundi, em Angola, na Guiné, na África do Sul e na Nigéria. Quase meio milhão de casos foram relatados em junho de 2004 em um surto ocorrido em Atol Lamu, no Quênia. A taxa de prevalência foi de 70% 25 e aumentou abruptamente para 75%, seguida pela migração para regiões próximas, incluindo Maurícias, Seychelles, Comores e Ilha da Reunião até março a abril de 2005. Várias outras epidemias ocorreram em todas as ilhas do sudoeste do Oceano Índico durante os anos de 2005 a 2007. Em janeiro de 2006, observaram-se aumentos significativos no número de complicações neurológicas associadas ao CHIKV, a taxa de mortalidade e as infecções fetais.26-28 Dois surtos foram relatados em La Réunion em 2009 e 2010 (WAHID et al., 2017).

Em 2013, ocorreram os primeiros casos autóctones de febre chikungunya nas Américas. Os primeiros casos foram registrados no caribe, mais especificamente na Ilha de St. Martin. O vírus se espalhou rapidamente e até dezembro de 2014 a transmissão já havia chego em 41 países. Neste período foram reportados 1.012.347 casos sendo 22.559 confirmados laboratorialmente. No Brasil no mesmo período foram registrados 71 casos importados e 1.303 autóctones (SANTOS; ROMANOS; WIGG, 2015).

No ano de 2016, até a SE 52, foram registrados no Brasil 271.824 casos prováveis de febre chikungunya, com uma taxa de incidência de 133,0 casos/100 mil habitantes. Esses casos estão divididos em 2.829 municípios. Destes casos foram confirmados 151.318. Analisando a taxa de incidência de casos, por regiões geográficas, demonstra que a região Nordeste apresentou a maior taxa de incidência. Entre as UFs, destacam-se Rio Grande do Norte, Ceará, Pernambuco, Alagoas (e Paraíba (Tabela 6). Foram confirmados 196 óbitos por febre de chikungunya, nas seguintes Unidades da Federação conforme descrição: Pernambuco (58), Rio Grande do Norte (37), Paraíba (34), Ceará (26), Rio de Janeiro (13), Alagoas (10), Maranhão (8), Bahia (5), Sergipe (2), Piauí (1), Amapá (1) e Distrito Federal (1) (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2017).

Tabela 6 - Número de casos prováveis e incidência da Febre Chikungunya (100/mil hab.), até a SE 52, por região. Brasil, 2015 e 2016

Região/Unidade da Federação	Casos (n)		Incidência (/100 mil hab.)	
	2015	2016	2015	2016
Norte	1.280	8.526	7,3	48,8
Rondônia	22	804	1,2	45,5
Acre	10	373	1,2	46,4
Amazonas	33	885	0,8	22,5
Roraima	54	237	10,7	46,9
Pará	265	3.932	3,2	48,1
Amapá	867	929	113,1	121,2
Tocantins	29	1.366	1,9	90,2
Nordeste	36.433	235.136	64,4	415,7
Maranhão	439	13.507	6,4	195,6
Piauí	24	2.754	0,7	86,0
Ceará	87	47.877	1,0	537,7
Rio Grande do Norte	3.051	24.892	88,6	723,1
Paraíba	44	19.981	1,1	503,0
Pernambuco	5.076	48.814	54,3	522,3
Alagoas	1.388	17.200	41,5	514,8
Sergipe	2.544	9.231	113,4	411,6
Bahia	23.780	50.880	156,4	334,7
Sudeste	495	24.478	0,6	28,5
Minas Gerais	28	1.431	0,1	6,9
Espírito Santo	21	456	0,5	11,6
Rio de Janeiro	83	17.888	0,5	108,1
São Paulo	363	4.703	0,8	10,6
Sul	64	1.884	0,2	6,4
Paraná	28	975	0,3	8,7
Santa Catarina	17	570	0,2	8,4
Rio Grande do Sul	19	339	0,2	3,0
Centro-Oeste	227	1.800	1,5	11,7
Mato Grosso do Sul	18	274	0,7	10,3
Mato Grosso	148	558	4,5	17,1
Goiás	15	393	0,2	5,9
Distrito Federal	46	575	1,6	19,7
Total	38.499	271.824	18,8	133,0

Fonte: (Ministério da Saúde, 2017).

O MAYV é um membro arbovírus do género *Alphavirus*, família *Togaviridae*. MAYV é enzoótico para a América do Sul tropical e endêmica para áreas rurais. É mantido em um ciclo envolvendo vertebrados selvagens, incluindo primatas não humanos e mosquitos *Haemagogus*. A maioria das infecções MAYV são esporádicas e ocorrem em pessoas com histórico de atividades recentes dentro ou em torno de florestas, mas vários pequenos surtos foram relatados na Amazônia, geralmente limitada a áreas rurais próximas ou dentro de florestas, onde o vetor é encontrado (COIMBRA et al, 2007).

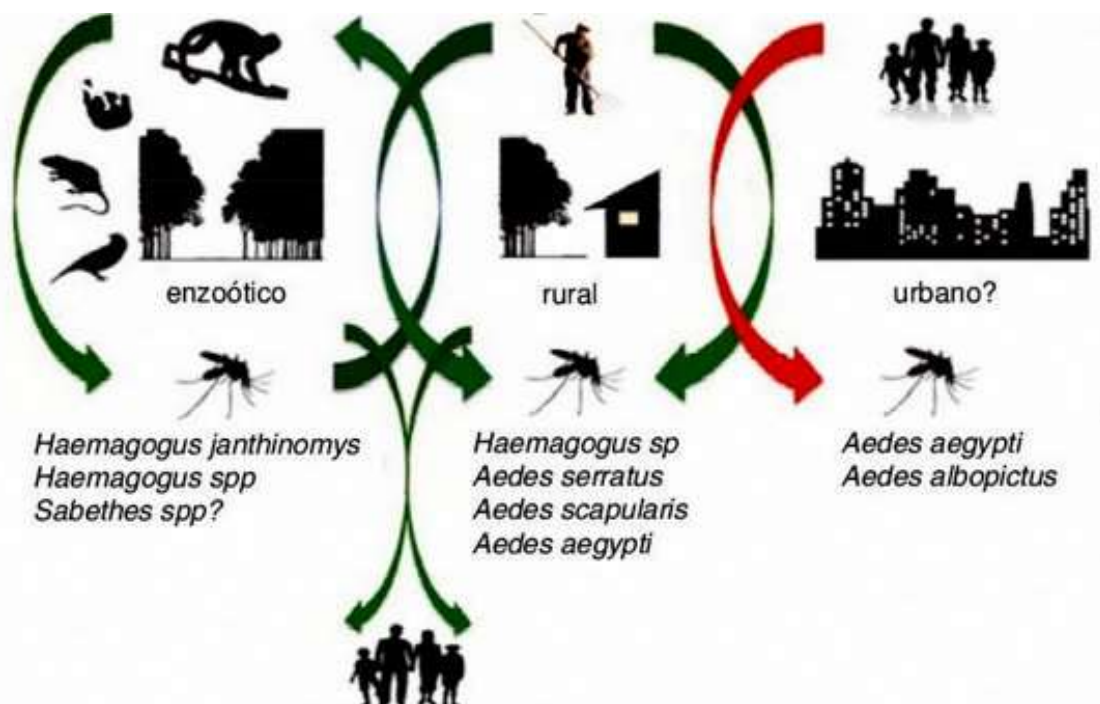
CHIKV e MAYV são membros da família *Togaviridae*, género *Alphavirus*. Estes vírus têm um diâmetro de 70nm, têm um capsídeo icosaédrico. O genoma possui uma fita única de RNA com polaridade positiva. O MAYV tem aproximadamente 11.800 nucleótidos, incluindo um CAP na extremidade 5' e uma cauda 3' poli-A. A região 5' não traduzida (NTR) é composta por 76 nucleótidos, e a 3' NTR tem 526 nucleótidos. Existem 68 nucleótidos não traduzidos na região de junção dos 2 ORFs. As sequências nas extremidades 5' e 3', assim como na região intergénica, conservaram elementos repetidos de sequência que desempenham papéis importantes na regulação da síntese de RNA viral. O genoma viral codifica para duas ORFs. As proteínas não estruturais são codificadas nos dois terços do genoma numa ORF de 7 425 nucleótidos iniciada por um códon de início ATG e terminada num TAG de um códon de parada. A poliproteína traduzida a partir deste ORF tem 2.474 aminoácidos, dos quais 4 proteínas não estruturais (nsP1, nsP2, nsP3 e nsP4) são formadas por clivagem proteolítica. Estas proteínas não estruturais são necessárias para a transcrição e replicação do RNA viral. As proteínas estruturais são codificadas por 4 327 nucleótidos localizados em um RNAm subgenômico. Outra ORF, com 3.735 nucleótidos, é iniciada por um códon de iniciação e terminada por um códon de parada na posição. Esta ORF codifica para uma poliproteína de 1.244 aminoácidos, a partir da qual são formadas 5 proteínas estruturais (CP, E3, E2, 6K e E1) após clivagem proteolítica (FIGUEIREDO, M; FIGUEIREDO, 2014).

Apesar de suas diferentes origens continentais, CHIKV e MAYV estão intimamente relacionados e são componentes do Semliki Forest Complex do *Alphavirus (Togaviridae)*. Mutações de *Alphavirus* que conferem uma melhor aptidão para vetores antropofílicos podem tornar-se capazes de se espalhar em todo o mundo. Estas mutações podem ser causadas por polimerases virais que incorporam altas taxas de erros em RNAs copiados. Uma mutação no genoma CHIKV levou à origem

de vírus com melhor capacidade de transmissão por *Aedes albopictus*. Esta mutação resultou na disseminação de CHIKV no Oceano Índico e Ásia, que produziu uma grande epidemia. Em contraste, MAYV é um arbovirus transmitido por mosquitos *Haemagogus*. Esse vírus causa casos esporádicos ou surtos de febre na região amazônica, incluindo grandes cidades, como Manaus. Um mutante MAYV pode se adaptar aos mosquitos antropófilos e se espalhar para o Nordeste e Sudeste do Brasil, bem como para os países vizinhos, o que resultaria em Um problema de saúde pública ainda mais grave (FIGUEIREDO, M; FIGUEIREDO, 2014).

O MAYV é mantido na natureza em um ciclo enzoótico equivalente ao ciclo da febre amarela (Figura 8). Durante os ciclos silvestres e rurais, vários vetores artrópodes podem transmitir o vírus a hospedeiros primatas não humanos e a outros mamíferos. Os primeiros vetores são os mosquitos do gênero *Haemagogus* os secundários são dos gêneros *Culex sp*, *Sabethes sp*, *Psorophora sp*, *Coquilleltidia sp* e *Aedes sp*. Outros hospedeiros como pássaros, marsupiais e roedores, podem aumentar as chances de disseminação dos vírus. As transmissões para os seres humanos apresentam um risco maior para aqueles indivíduos expostos a áreas de florestas, no entanto a transmissão urbana tem sido considerada possível pelo *Aedes aegypti* (CAETANO, 2016).

Figura 8- Ciclos de transmissão do MAYV constatando os ciclos enzoótico, rural e urbano com seus respectivos vetores transmissores



Fonte: Adaptado de (CAETANO, 2016).

Como a maioria do arbovírus, o MAYV é capaz de infectar e se replicar em células de seres vertebrados e invertebrados. Os mecanismos envolvidos na replicação viral não são totalmente conhecidos, no entanto estudos têm tentado revelar as respostas celulares envolvidas na infecção por MAYV. Acredita-se que no início da replicação, os eventos sejam parecidos ao dos outros *Alphavirus*. Após a picada do inseto, os vírus são disseminados por meio dos nódulos linfáticos (MOTA et al., 2015).

Na fase aguda, a leucopenia é a alteração hematológica mais presente, sugerindo uma replicação viral inicial nos leucócitos. O fígado e o baço também são considerados órgão de infecção primários, contribuindo assim para a disseminação para outros tecidos como o ósseo, tecido muscular e articulações, os quais possuem uma forte associação com os processos inflamatórios locais. A idade do hospedeiro, o estado do sistema imune, a virulência da cepa viral e persistência do vírus são determinantes na patogênese da infecção dos *Alphavirus*. A gravidade da doença e persistência dos sintomas estão associados à extensão da replicação viral e à presença de mediadores inflamatórios no plasma de pacientes ou em tecidos específicos nos modelos animais (DE-SIMONE, 2014; CAETANO, 2016).

A febre de Mayaro é uma síndrome febril leve, autolimitada semelhante a dengue e tem duas fases. Uma síndrome muito semelhante à febre chikungunya, inicia-se com uma fase aguda que apresenta uma viremia curta transitória. O período de incubação varia de 7 a 12 dias. Após esse período, ocorre um início súbito de febre, entre 39 e 40,2 ° C, acompanhado de cefaléia frontal, artralgia, mialgia, edemas articulares, calafrios, dor retro-orbital, mal-estar, erupção cutânea, vômitos e diarreia. Em alguns casos, há a presença de náuseas, tosse, dor de garganta, dor abdominal, congestão nasal, prurido, anorexia, inchaço dos gânglios linfáticos e gengivas sangramento. Aproximadamente 20% dos casos apresentam inchaço das pequenas articulações, especialmente nos pulsos, dedos, tornozelos e dedos dos pés. A presença de erupção cutânea é mais comum em crianças do que em adultos, e geralmente aparece no quinto dia da doença e persiste por 3-4 dias. Os outros sintomas geralmente persistem por 2-5 dias. Após a fase aguda começa a fase convalescente. Esta fase pode ser acompanhada de artralgia e artrite, que pode durar várias semanas ou meses. A artralgia é o primeiro dos sintomas podendo ser doloroso e altamente incapacitante afetando as mãos, pulsos, cotovelos, pés, joelhos e em

menor grau os quadris e articulações axiais. Os membros tornaram-se fracos e muito sensíveis ao toque (MOTA et al., 2015).

A febre Mayaro é uma doença muito debilitante. Além dos sintomas não específicos e subletais, provoca artralgia crônica que pode persistir por meses após uma doença aguda. Até agora, de forma semelhante a outros arbovírus, não existem medicamentos específicos para o tratamento da febre MAYV e apenas os cuidados de suporte estão disponíveis. No entanto, devido às semelhanças patológicas entre CHIKV e MAYV, vários medicamentos utilizados para tratar a infecção pelo vírus chikungunya podem ser usados para tratar a febre Mayaro. O tratamento é baseado no alívio da dor e da febre com analgésico e / ou antiinflamatórios não esteroides (MOTA et al., 2015).

O MAYV foi isolado pela primeira vez em Trinidad no ano de 1954 a partir de amostras de sangue de cinco trabalhadores rurais que haviam apresentado febre. O vírus é encontrado exclusivamente nas Américas, particularmente em países com extensas florestas tropicais, como Trinidad e Tobago, Peru, Guiana, República Cooperativa da Guiana, República do Suriname, Colômbia, Venezuela, Panamá, Costa Rica, México, Bolívia e Brasil (DE-SIMONE, 2014).

No Brasil, o MAYV foi inicialmente isolado em 1955, e desde então tem sido responsável por vários surtos na região amazônica, onde pode ser considerado endêmico. De 1955 a 2011, houve vários casos da doença relatados em quatro surtos detectados no estado do Pará. A primeira, veio de uma comunidade de trabalhadores de uma pedreira. Em 1978, 800 trabalhadores foram infectados durante um surto. Em 1981, um terceiro surto ocorreu em Conceição do Araguaia, no Pará. O primeiro surto fora do Estado do Pará foi registrado em 1987 em Goiás Itarumã. Entre 2007-2008, foram analisadas 600 amostras de sangue de residentes de Manaus que apresentavam febres altas. Em 33 casos, a presença do vírus foi detectada. Um fator sugerido que influenciou esses surtos foi as mudanças no ecossistema associadas com mudanças antropogênicas em áreas florestadas. No entanto, a expansão da gama geográfica de alfavírus e o aumento da deslocação em todo o mundo também são uma preocupação emergente para a saúde pública. Destacam-se quatro casos descritos na Europa de pacientes com história de viagem à América do Sul (DE-SIMONE, 2014).

No Brasil entre dezembro de 2014 e janeiro de 2016 durante a semana epidemiológica 01, foram registrados 343 casos suspeitos de doença Mayaro. Os casos foram identificados em onze estados brasileiros distribuídos nas regiões Norte, Nordeste e Centro-Oeste, com um destaque para o estado de Goiás com a maior frequência 183 casos (53,3%), seguido por Pará com 68 (19,8%) e Tocantins com 25 (7,2%). Entre os casos suspeitos, 70 (20,4%) foram confirmados e 29 (8,4%) foram descartados, os outros casos permanecem em investigação (TABELA 7) (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2015).

Tabela 7 - Registro de casos suspeitos de doença pelo vírus Mayaro, dividido por estados Brasileiros

	Casos notificados							
	Confirmados		Em investigação		Descartados		Total	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Goiás	60	85,7	133	54,5	10	34,4	183	53,3
Pará	1	1,4	56	22,9	11	37,9	68	19,8
Tocantins	9	12,8	16	6,5	0	0,0	25	7,2
Roraima	0	0,0	23	9,4	5	17,2	28	8,1
Mato Grosso	0	0,0	20	8,1	0	0,0	20	5,8
Amazonas	0	0,0	6	2,4	2	6,8	8	2,3
Amapá	0	0,0	6	0,4	1	3,4	7	2,0
Bahia	0	0,0	1	0,4	0	0,0	1	0,3
Minas Gerais	0	0,0	1	0,4	0	0,0	1	0,3
Mato Grosso do Sul	0	0,0	1	0,4	0	0,0	1	0,3
Distrito Federal	0	0,0	1	0,4	0	0,0	1	0,3
Total	70	100,0	244	100,0	29	100,0	343	100,0

Fonte: Adaptado de (Ministério da Saúde, 2015)

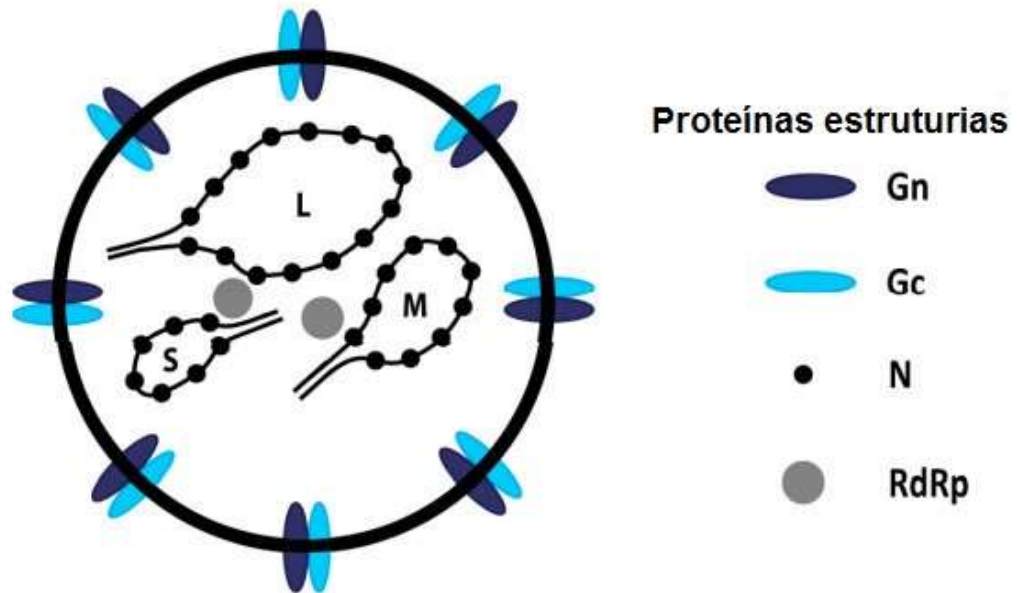
4.3 *Bunyaviridae*

O grupo *Bunyaviridae* apresenta um diverso número de viroses causadas por vírus de RNA que pode ser dividida em em cinco gêneros (*Orthobunyavirus*, *Hantavirus*, *Nairovirus*, *Phlebovirus* e *Tospovirus*). Estes gêneros são responsáveis por possuírem mais de 300 espécies virais. A família foi caracterizada em 1975 para classificar vírus com semelhanças morfológicas e estruturais, mas com diversos ciclos de vida. Os membros da família *Bunyaviridae* são encontrados em todo o mundo, e alguns são patógenos significativos em animais, ou no caso do gênero *Tospovirus* em plantas. A maioria é disseminada por ciclos de transmissão selvática entre hospedeiros vertebrados susceptíveis e artrópodes hematófagos, incluindo mosquitos, flebotomíneos e carrapatos. Os vírus do gênero *Hantavirus* são únicos entre os *Bunyaviridae*, na medida em que não infectam vectores de insetos. Em vez disso, os hantavírus são mantidos na natureza a partir de uma infecção persistente, principalmente benigna de seus hospedeiros roedores naturais (SOLDAN; GONZÁLEZ-SCARANO, 2005).

A hantavirose é uma zoonose viral aguda, causada por vírus da família *Bunyaviridae*, gênero *Hantavirus*, transmitido aos seres humanos por meio de secreções de roedores ou marsupiais. A doença pode cursar com duas formas clínicas: a FHR, conhecida desde 1930 e endêmica na Europa e na Ásia; e a SCPH, descrita pela primeira vez nos Estados Unidos em 1993 e restrita às Américas, que associa choque cardiogênico e acometimento vascular, acompanhados por pneumopatia grave (MENEZES et al., 2016).

A partícula viral é esférica e possui de 80 a 120 nm de diâmetro, contendo um genoma com RNA de 3 segmentos, o segmento L que tem entre 6,5 e 12,2 kb e codifica polimerase dependente de RNA conhecida como polimerase viral L. O segmento M possui 3,5 a 4.9 kb, que codifica as glicoproteínas Gc e Gn, e por último o segmento S que possui 1,0 a 2,9 kb e codifica a nucleoproteína, a proteína N. O segmento L do RNA possui uma polaridade negativa e uma ORF no RNA viral complementar que codifica o RdRp (Figura 9). O segmento S é de polaridade negativa somente para os gêneros *Orthobunyavirus*, *Hantavirus* e *Naivovirus*. Este segmento codifica a proteína M e em alguns membros dos gêneros *Orthobunyavirus* e *Hantavirus* esse segmento também pode codificar uma proteína não estrutural adicional conhecida como NSs (HEDIL; KORMELINK, 2016).

Figura 9- Estrutura do HTNV com representação das principais proteínas estruturais e seus principais segmentos de RNA



Fonte: Adaptado de (HEDIL; KORMELINK, 2016).

Os HTNV infectam células endoteliais, epiteliais, macrófagos, células dendríticas foliculares e linfócitos por meio da ligação da glicoproteína viral aos receptores da superfície celular do hospedeiro. Vários estudos sugerem que os receptores que interagem com a glicoproteína viral Gn para entrada são as integrinas. Os HTNV podem entrar em células alvo polarizadas por meio das superfícies apical e basolateral da membrana. O HTNV entra via cavidades revestidas com clatrina, seguindo para os endossomas iniciais e subsequente para os endossomas tardios ou lisossomas. Dentro dos compartimentos endolisossomais, o vírus perde sua capsula para liberar os três RNPs no citoplasma. A RdRp viral inicia a transcrição primária para dar origem aos RNAm de S, M e L. A transcrição dos RNAm de S e L ocorre em ribossomos livres, e o transcrito de segmento M ocorre em ribossomos ligados à membrana, que está localizado no RER (JONSSON; FIGUEIREDO; VAPALAHTI, 2010)

Para os HTNV, a proteína N é a proteína viral mais abundante e é sintetizada no início da infecção. A proteína N desempenha papéis fundamentais em várias etapas importantes no ciclo de vida do vírus, incluindo tradução, tráfego e montagem. As proteínas Gn e Gc são glicosiladas na ER e subsequentemente transportadas para

o complexo de Golgi. Logo após a transcrição inicial, a polimerase viral muda da transcrição para a replicação dos RNAs genômicos S, M e L. Os RNAs virais sintetizados recentemente são encapsulados pela proteína N para formar as RNPs. A proteína N se locomove a partir dos microtúbulos de dineína para o compartimento ER-Golgi-intermediário (ERGIC) (JONSSON; FIGUEIREDO; VAPALAHTI, 2010).

O nome Hantavírus refere-se ao vírus Hantaan, o primeiro vírus isolado do gênero, relatado em 1976 após um isolamento de um roedor na Coreia próximo ao rio com o mesmo nome do vírus. Na Ásia, os hantavírus encontram-se associados principalmente aos roedores da subfamília *Muridae* e na Europa, aos da subfamília *Arvicolinae*. No meio dos *Hantavirus* da Eurásia, o hospedeiro primário do vírus *Hantaan* é o *Apodemus agrarius*, conhecido por rato do campo. Nas américas, após 10 anos de estudos, foram identificados diversos vírus capazes de causar SPCVH. Na América do Norte o vírus *Sin Nombre* parece ser o principal causados dos casos, enquanto na América do Sul o vírus *Andes* está associado aos principais casos no Chile e na Argentina (FIGUEIREDO et al., 2003; OLIVEIRA et al., 2014).

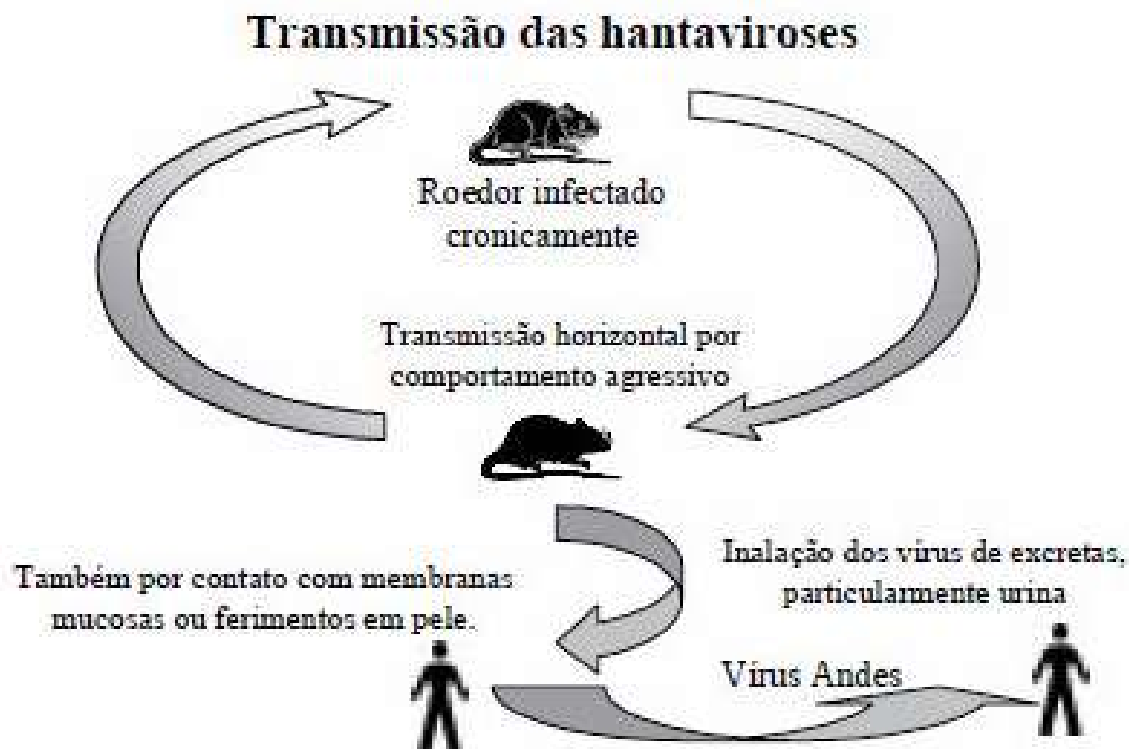
As Diferenças filogenéticas entre as espécies de hantavírus estão associadas diretamente à distância geográfica entre os locais, dos quais, os vírus foram detectados. Os hantavírus causadores de SPCVH encontram-se associados a roedores silvestres americanos da família *Muridae*, subfamília *Sigmodontinae*. Esta subfamília contém cerca de 430 espécies. Os roedores selvagens que são diferentes daqueles conhecidos no ambiente urbano, são originários do Velho Mundo, como por exemplo o rato doméstico, o rato negro e o rato norueguês (estes últimos da subfamília *Murinae*). No entanto, algumas espécies selvagens da subfamília *Sigmodontinae* podem infestar habitações rurais e áreas suburbanas. O principal hospedeiro do vírus *Sin Nombre* é o rato *Peromyscus maniculatus*, roedor presente nas áreas rurais da maior parte do território norte-americano, especialmente a oeste do Rio Mississippi. Além do *Sin Nombre*, outros hantavírus causadores da SPCVH na América do Norte são os vírus, *New York*, associado ao rato de pata branca (*Peromyscus leucopus*), vírus *Black Creek Canal*, cujo hospedeiro é o ratinho do algodão (*Sigmodon hispidus*) e o vírus *Bayou*, que infecta o rato do arroz (*Oryzomys palustris*) (FOCACCIA et al, 2015).

Numerosas espécies de hantavírus têm associação com a SPCVH na América do Sul, sendo eles os vírus *Juquitiba*, *Castelo dos Sonhos* e *Araraquara* (Brasil);

Laguna Negra (Bolívia e Paraguai); *Oran, Lechiguanas e Bermejo* (Norte e Centro da Argentina), *Andes* (Chile e Argentina) (FIGUEIREDO et al., 2003; FOCACCIA et al., 2015).

A existência de hantavírus na saliva dos roedores infectados e a sensibilidade destes roedores à inoculação viral por via intramuscular pode pressupor que a transmissão horizontal, de um roedor para outro roedor, que possivelmente pode ocorrer devido a competição por alimentos de indivíduos da mesma espécie. A transmissão de hantavírus para o homem ocorre por via da inalação de partículas virais aerossolizadas presentes nos excrementos e saliva dos roedores. Ainda que infrequente, haveria também a possibilidade de contágio por mordedura de animais contaminados, inoculação em pele ou mucosas, ou ainda, por ingestão de água ou alimentos contaminados pelo vírus (Figura 10). Apesar que nos roedores os hantavírus possam causar infecção por toda a vida, há um período de mais eliminação das partículas virais, que acontece entre o a terceira e a oitava semana pós-infecção. Além dos roedores, outros pequenos mamíferos podem-se infectar, mas possuem uma menos probabilidade de transmitir o vírus para outros animais ou seres humanos (FIGUEIREDO et al., 2003).

Figura 10- Ciclo de transmissão do HTNV



Fonte: (FIGUEIREDO et al., 2003)

Os trabalhos de Gavrilovskaya et al., demonstraram que a entrada do hantavírus na célula é mediada por receptores $\beta 3$ integrinas presentes na superfície de células endoteliais, plaquetas, macrófagos, células dendríticas e células musculares lisas. Essas proteínas compõem as *tight junctions* que unem as células endoteliais, fecham a barreira alvéolo capilar e são centrais para a regulação da função plaquetária e a permeabilidade vascular. Os hantavírus patogênicos utilizam as integrinas $\alpha \text{IIb}\beta 3$ (CD41, CD61) e $\alpha \text{v}\beta 3$ (CD51, CD61) como receptores para infectar as células. (BORGES; FIGUEIREDO, 2007).

A SPCVH está associada a mudanças na permeabilidade vascular e a trombocitopenia aguda, o que sugere a ocorrência de mudanças funcionais induzidas por hantavírus no endotélio e nas plaquetas. Tais mudanças poderiam estar relacionadas ao uso das $\beta 3$ integrinas como receptor para entrada celular por hantavírus. A migração de células endoteliais dirigida pela interação das $\alpha \text{v}\beta 3$ integrinas com a vitronectina na matriz extracelular é uma função essencial para o reparo dos vasos e a manutenção da integridade vascular. Os autores também mostraram que a habilidade das células endoteliais em migrar sobre a vitronectina é seletivamente inibida pela infecção com hantavírus patogênicos, o que não ocorre na infecção por hantavírus não patogênicos, indicando que os primeiros inibem a função da $\alpha \text{v}\beta 3$ integrina. Assim, as interações hantavírus-integrina podem alterar funcionalmente a barreira endotelial e contribuir para a síndrome de extravasamento capilar na SPCVH (BORGES; FIGUEIREDO, 2007).

Quando os primeiros casos de infecção por hantavírus surgiram nos EUA, a prevalência dos sintomas respiratórios levou a denominação de Síndrome Pulmonar por Hantavírus. No entanto, como a infecção é capaz de produzir extravasamento capilar e também depressão miocárdica, a doença passou a ser chamada, recentemente, como uma Síndrome Pulmonar e Cardiovascular, a SPCVH. A SPCVH é caracterizada por uma pneumonite intersticial e edema pulmonar, o qual pode progredir em 4 a 24 horas para uma extensa inundação alveolar com grave insuficiência respiratória. A presença do quadro de dispneia leva o paciente a procurar assistência médica, geralmente, entre o terceiro e o quarto dia da doença, e com o rápido agravamento do quadro, o caso requer suporte de UTI (BORGES; FIGUEIREDO, 2007).

O período de incubação da SPCVH varia de 9 a 33 dias, com uma média de 14 a 17 dias. Na fase prodrômica, podem ocorrer sintomas inespecíficos como febre e

mialgia, sintomas cardiopulmonares, cefaleia intensa e sintomas gastrointestinais. Nesta fase, as manifestações clínicas podem ser confundidas com as de outras doenças virais, tornando difícil o seu reconhecimento. No final da fase prodrômica, instala-se a síndrome de extravasamento capilar, e como consequência, inicia-se um edema pulmonar que produz uma tosse seca e taquipnéia. Com a instalação do edema intersticial pulmonar, a doença evolui rapidamente, levando ao óbito dentro de 24h por insuficiência respiratória e por choque cardiogênico (FOCACCIA et al, 2015; MANDELL; BENNETT; DOLIN, 2010).

Os sobreviventes de SPCVH, que se encontram sem febre e em condições hemodinâmicas normais, passam por uma fase diurética, a qual é responsável pela eliminação dos líquidos retidos especialmente no pulmão. A fase convalescente pode durar dois meses, com uma recuperação completa dos pacientes (BORGES; FIGUEIREDO, 2007).

Os exames laboratoriais de uma infecção por hantavírus indicam uma trombocitopenia e uma hemoconcentração na grande maioria dos pacientes. A contagem de leucócitos apresenta-se normal, no entanto nos casos mais fatais a contagem pode apresentar-se elevada, o que poderia ser usado como critério prognóstico. No hemograma, durante a fase de edema pulmonar, observam-se neutrófilos jovens e 10% de linfócitos atípicos. O exame radiográfico do tórax costuma mostrar um grande comprometimento pulmonar bilateral intersticial, que progride com tendências a confluir e a produzir infiltração alveolar (FIGUEIREDO et al., 2003).

Na Síndrome Renal, os sinais de infecção clínica por Hantavirus, *Dobrava*, *Seoul* e *Puumala*, assim como os outros hantavírus euroasiáticos são febre, trombocitopenia e insuficiência renal aguda patologicamente típica de nefrite intersticial aguda. O período de incubação geralmente é de duas semanas e pode variar de cinco a 42 dias. Na forma severa de FHSR exemplificada pela infecção pelo vírus HTN ou pelo vírus *Dobrava* na Europa, os pacientes que sobrevivem à doença progridem para estágios clínicos febris (tóxicos), hipotensos, oligúricos e poliúricos e podem necessitar de semanas ou meses para recuperar da astenia geral (MANDELL; BENNETT; DOLIN, 2010).

Na fase tóxica, os pacientes queixam-se de dor de cabeça, dor abdominal e lombar, tonturas e, muitas vezes, visão turva. A injeção conjuntival e as petequias ocorrem sobre o tronco superior e o palato mole. Os níveis de leucócitos são normais

ou podem elevados, muitas vezes excedendo 20.000 / mm³. A contagem diferencial mostra um desvio a esquerda, células mielóides imaturas e linfócitos atípicos também, confirmando a diminuição da contagem de trombócitos. No final do período febril (4 a 7 dias), muitos pacientes apresentam um grave choque clínicos. Os que sobreviverem então devem sofrer variados graus de insuficiência renal que podem incluir anúria, oligúria, diátese hemorrágica da mucosa, eletrólitos e anormalidades ácido-base, hipertensão e pneumonia complicada por edema pulmonar. Após 3 a 10 dias, a poliúria começa com o seu stress associado ao balanço de fluidos e eletrólitos (MORAIS et al., 2016).

A taxa de letalidade em FHSR grave causada por *Hantaan* ou *Dobrava* acontece em cerca de 5%: um terço durante as fases de choque e dois terços (acidentes vasculares cerebrais e edema pulmonar) durante as fases renais da doença. As alterações hemodinâmicas resultam de uma grande síndrome de vazamento capilar agudo de causa incerta e mecanismos de indução de choque igualmente mal compreendidos. As lesões renais, predominantemente nos túbulos medulares, estão possivelmente relacionadas a fatores hemodinâmicos sistêmicos, intra-renais e também à influência de citocinas liberados imunopatologicamente (MANDELL; BENNETT; DOLIN, 2010).

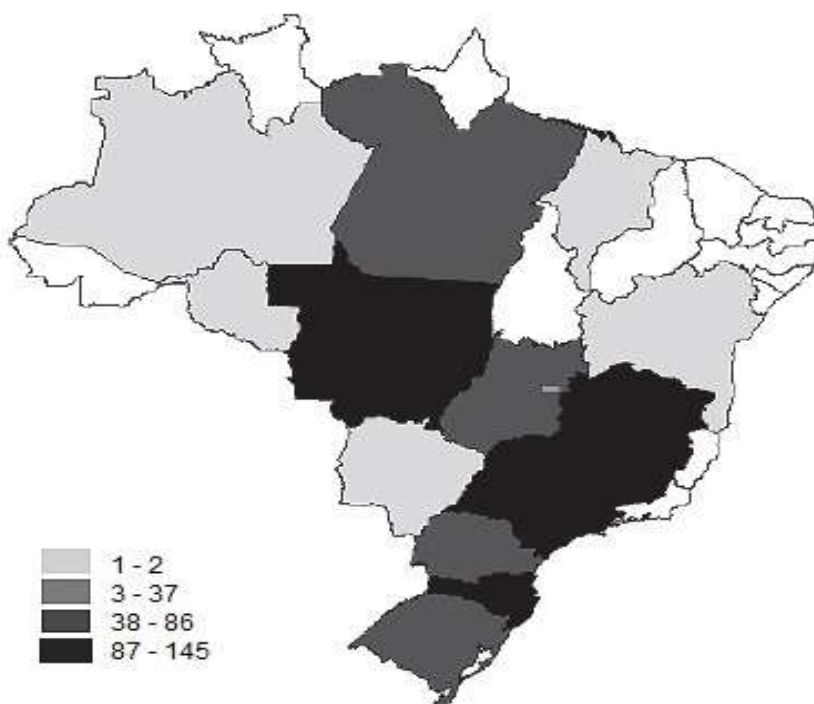
No Brasil os casos de SPCVH são causados principalmente por cinco genótipos de hantavírus: JUQV, ARAV, LANV. Um número significativamente maior de mortes associadas à HPS (50%) foi observado nas regiões Centro-Oeste e Sudoeste, em comparação com outras regiões do Brasil. Evidências sorológicas de SPCVH também foram relatadas no norte e nordeste do Brasil, onde os genótipos de hantavírus são desconhecidos. Os primeiros casos confirmados de SPCVH na América do Norte ocorreram em 1993, e seis meses depois, foi relatado no Brasil. Desde então, mais de 1.600 casos de SPCVH foram relatados no Brasil pelo Ministério da Saúde / SVS, com aproximadamente 39% de mortes (MORAIS et al., 2016).

Os primeiros casos da doença foram detectados na Coreia, durante a guerra das Coreias, a partir do ano de 1950, foi associada ao vírus *Hantaan*, *Seoul*, *Dobrava* e *Puumala*. Em junho de 1993, novos hantavírus foram identificados, sendo eles os *Four Corners*, *Muerto Canyon* e *Sin Nombre* como responsáveis por uma epidemia de doença cardiorrespiratória grave, com letalidade muito alta. Em novembro de 1993, três casos da síndrome pulmonar por hantavírus foram diagnosticados na região

sudoeste do Brasil, sendo esses casos três irmãos residentes em área rural de Jquitiba, cidade do estado de São Paulo, que apresentavam sintomas de doença respiratória aguda, com evolução para óbito. A partir de 1994, a SPCVH foi também assinalada em outros países das Américas como Argentina, Bolívia, Canadá, Chile, Paraguai, Uruguai e Panamá (FOCACCIA et al, 2015).

No período de 2007 a 2012, foram notificados ao SINAN 8.456 casos como suspeitos da hantavirose, destes foram confirmados 9% (756/8.456), distribuídos em 14 UF. O número médio de casos confirmados por ano foi de 126 e o coeficiente médio da letalidade de 38,2%. Os Estados brasileiros que obtiveram o maior percentual de casos confirmados segundo a variável UF do local provável da infecção foram: Mato Grosso 19,2% (145/756), Santa Catarina 13% (98/756), Minas Gerais 12,8% (97/756) e São Paulo 12,8% (97/756) (Figura 11). A extensão geográfica da doença foi limitada a 290 municípios, onde foi possível determinar o LPI. Em 11,2% (86/756) dos registros não foi possível determinar o LPI na investigação epidemiológica e este campo foi classificado como ignorado ou em branco (OLIVEIRA, S et al., 2014).

Figura 11- Casos confirmados de hantavirose, registrados conforme a unidade federada de residência. Brasil, 2007 a 2012.

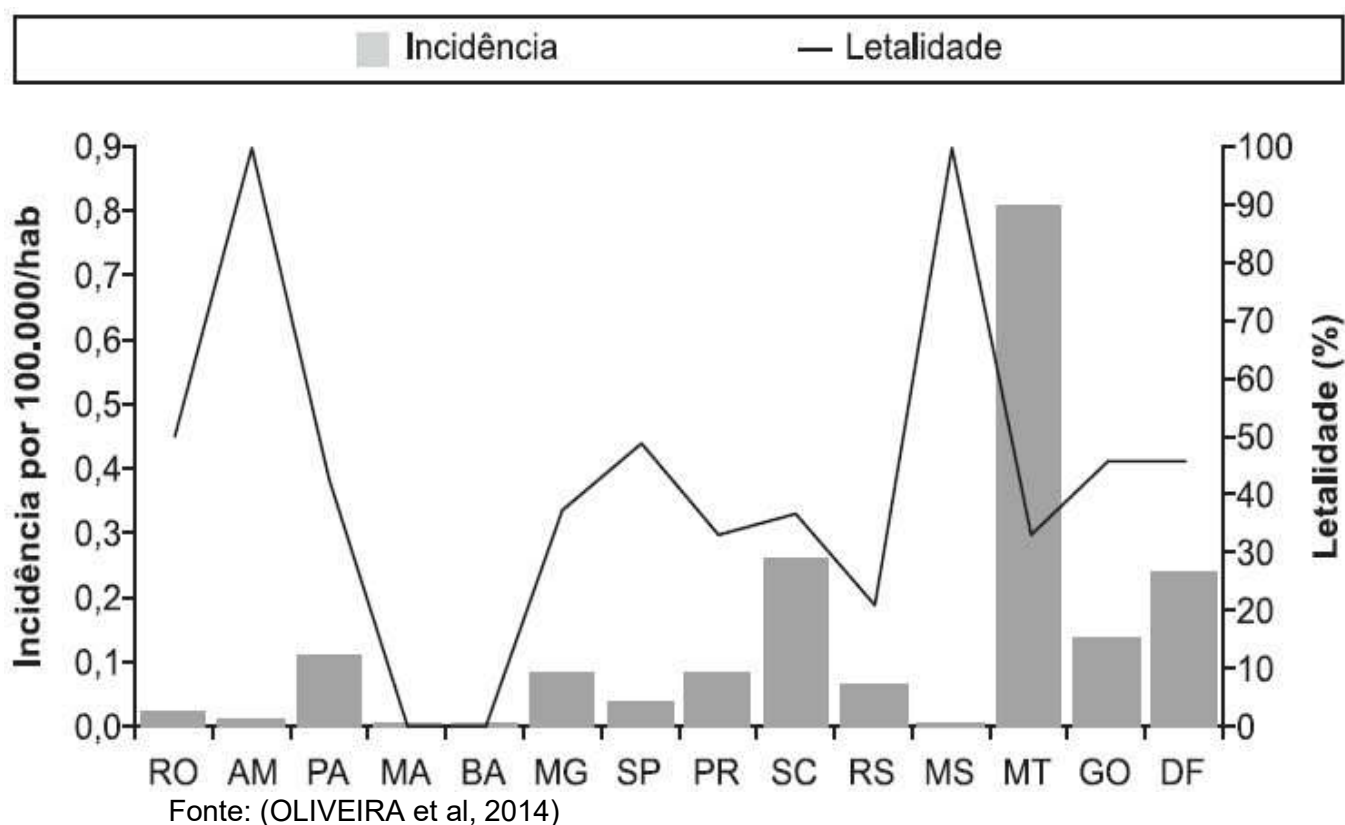


Fonte: (OLIVEIRA et al, 2014).

Os coeficientes de incidência da doença foram maiores nos estados do Mato Grosso, Santa Catarina e Distrito Federal e os maiores coeficientes de letalidade foram nos Estados do Amazonas, Mato Grosso do Sul e São Paulo (Figura 12). Os óbitos ocorreram com maior frequência no sexo masculino (209/289), sendo os maiores coeficientes de letalidade no sexo feminino (42,3%; 80/189), quando comparada à do sexo masculino (36,9%; 209/567). O coeficiente de letalidade por faixa etária variou de 50% (3/6) nos menores de 1 ano e de 40,6% (13/32) no grupo etário com mais de 60 anos (OLIVEIRA, S et al., 2014)

Em relação aos achados laboratoriais comuns aos casos, à trombocitopenia foi identificada em 40% (307/756) dos pacientes; e o hematócrito >45,0% esteve presente em 51,7% (391/756) dos indivíduos. Em 90,3% (683/756) dos casos confirmados foi registrada a necessidade da assistência hospitalar e em 3,7% (28/756) esta informação encontrava-se ignorada ou em branco (OLIVEIRA, S et al., 2014).

Figura 12- Coeficientes de incidência e de letalidade da Hantavirose por estados brasileiros 2007 a 2012.



O diagnóstico de uma hantavirose fundamenta-se na realização de testes sorológicos. A prova mais utilizada é a prova imunoenzimática ELISA. Outros testes sorológicos disponíveis incluem a, neutralização, hemaglutinação e western-blot. O aparecimento do anticorpo IgM ou a quadruplicação dos títulos de IgG nas amostras

clínicas confirmam a suspeita clínica. O ensaio de western-blot usando antígenos recombinantes e conjugados isotípicos específicos foi desenvolvido recentemente para o diagnóstico da SCPHV. Já a imunoistoquímica, aplicada aos tecidos, tem a finalidade de identificar casos fatais, nos quais a obtenção de amostras de soro não foi possível durante o curso da doença. O RT-PRC pode ser utilizado para identificar o RNA viral em amostras suspeitas. Esse teste geralmente identifica o RNA viral nos primeiros sete a dez dias da doença (KORTING et al, 2008).

No Brasil, a hantavirose é uma doença de notificação compulsória e de investigação obrigatória. Para a notificação dos casos suspeitos, é necessário a ficha de investigação para hantavirose conhecida como SINAN. Nesta ficha precisa ser anexada cópias dos laudos da radiografia do tórax e do hemograma, devendo a ficha ser enviada para a Supervisão de Controle de Zoonoses / DVE, após a investigação preliminar do caso. A busca ativa de novos casos junto aos familiares e/ou pessoa que tiveram atividades consideradas de risco com o paciente deve ser realizada para um possível novo caso. As pessoas que apresentarem sintomas deverão ser encaminhadas para o serviço de saúde, sendo necessária a comunicação da suspeita de hantavirose ao profissional médico (KORTING et al, 2008).

Nas formas leves de SCPHV o tratamento dos pacientes requer uma oxigenoterapia e controle dos parâmetros hemodinâmicos e ventilatórios. No entanto em pacientes que possuem a forma grave da doença, que apresentam piora dos parâmetros hemodinâmicos e ventilatório, preconiza-se uma cuidadosa infusão endovenosa de líquidos, entretanto esta infusão deverá ser feita com cuidado para não precipitar o edema pulmonar. O manejo adequado do aporte líquido é o principal elemento terapêutico. É recomendado também a monitoração hemodinâmica invasiva com o emprego de um cateter de Swan Ganz para medir a pressão capilar pulmonar, a qual deve-se ser mantida entre 8 e 10 cm (MANUAL DE VIGILÂNCIA, 2013).

A utilização de drogas cardiotônicas vasoativas pode ser preconizada precocemente. Pode ser feito a utilização de noradrenalina (0,01 a 1,0 µg/kg/min), dobutamina (8 a 15 µg/kg/min), dopamina (2 a 5 µg/kg/min em dose dopa, 5 a 10 µg/kg/min dose beta) EV de forma contínua devem ser introduzidas para manter as condições hemodinâmicas e prevenir o choque. Até o momento não existe terapêutica antiviral comprovadamente eficaz contra a SCPH. A ribavirina, um análogo nucleosídeo, com grande atividade antiviral, mostrou-se ativa sobre os hantavírus *in*

vitro e tem sido empregada por alguns serviços nos EUA e na Argentina, em estudos controlados abertos, ainda em andamento. Parece ser útil quando administrada antes do quarto dia de doença. A posologia preconizada na hantavirose é a mesma de outras doenças virais, onde essa droga é empregada. Recomenda-se administração EV com dose inicial (ataque) de 2 g e, após 1 g de 6 em 6 horas EV durante quatro dias, reduzir para 0,5 g de 8 em 8 horas EV por mais seis dias, totalizando 10 dias de (MANUAL DE VIGILÂNCIA, 2013).

Os vírus da família *Bunyaviridae* ocupam uma destacada posição entre os agentes causadores de doenças infecciosas emergentes. Entre os membros dessa família destacam-se os *Hantavirus* (causadores de doenças febris e severas síndromes pulmonares com hipotensão) e o arbovirus *Oropouche*, importante causa de doença febril no Brasil. O VORO se evidencia pelo elevado número de casos de infecção aguda febril, sendo considerado umas das principais causas de arbovirose urbana no Brasil, devido sua capacidade de disseminação nas áreas urbanas, alusiva ao seu vetor ser um inseto, diferentemente do outro vírus importante da família o *Hantavirus* que possui o roedor como seu principal vetor (RODRIGUES; ARRUDA NETO; SANTOS, 2010).

O VORO também pertence ao gênero. *Orthobunyavirus*. Diferente dos *Hantavirus*, o *Oropouche* é um arbovirus que possui seu ciclo envolvendo preguiças, marsupiais, primatas e aves. Os mosquitos responsáveis pela transmissão são o *Aedes serratus* e *Culex quinquefasciatus*. Notavelmente, esse vírus adaptou-se a um ciclo urbano, envolvendo o homem, com mosquitos *Culicoides paraenses*, como seu principal vetor. São descritos três sorotipos diferentes, designados como I, II e III. Os estudos filogenéticos indicam que os diferentes sorotipos estão presentes em áreas geográficas diferentes. O sorotipo I inclui a cepa protótipo de Trinidad e a maioria das cepas brasileiras. O sorotipo II contém seis cepas isoladas no Peru entre 1992 e 1998, e duas cepas isoladas no oeste do Brasil, em 1991. E o sorotipo III inclui o vírus isolado no Panamá em 1989. O VORO provocou grandes surtos de doença febril aguda em cidades e aldeias da Região Amazônica e Central do Brasil. Estima-se que 500 mil casos de infecção pelo VORO têm ocorrido no Brasil nos últimos 48 anos. Além de surtos, o VORO também pode causar infecções humanas esporádicas (LOPES; NOZAWA; LINHARES, 2014).

A partícula viral possui uma forma esférica, a qual seu diâmetro varia de 90 a 100nm. Por apresentar envelope, o vírus é sensível à ação de solventes orgânicos,

como o éter e clorofórmio, e detergentes como o desoxicolado de sódio. A simetria dos virions é helicoidal e apresentam uma RNA como material genético. O genoma deste vírus, assim como os demais orthobunyavírus, é constituído por três moléculas de RNA fita simples, polaridade negativa, denominados SRNA, MRNA e LRNA correspondentes aos segmentos pequeno, médio e grande, respectivamente. Estes segmentos são responsáveis pela codificação de seis proteínas, sendo três estruturais, uma delas a proteína de nucleocapsídeo, N, que é codificada no segmento SRNA, e outras duas, glicoproteínas de superfície, Gn e GC, codificadas no segmento MRNA. As proteínas não estruturais NSs, NSm e L (polimerase viral) são codificadas nos segmentos S, M e LRNAs, respectivamente (RODRIGUES; ARRUDA NETO; SANTOS, 2010).

Como as mortes não foram registradas, pouco se sabe sobre a patogênese de infecções naturais de VORO. Os seres humanos apresentam sintomas sistêmicos, com viremia detectada nos primeiros 2-4 dias do início dos primeiros sintomas. Em alguns pacientes, o vírus foi recuperado do líquido cefalorraquidiano, mas a via de invasão do SNC é desconhecida. Não há informações precisas sobre o período de incubação da febre Oropouche. No entanto, algumas observações feitas durante grandes epidemias sugerem que ela pode variar de 4 a 8 dias. (VASCONCELOS et al., 2011).

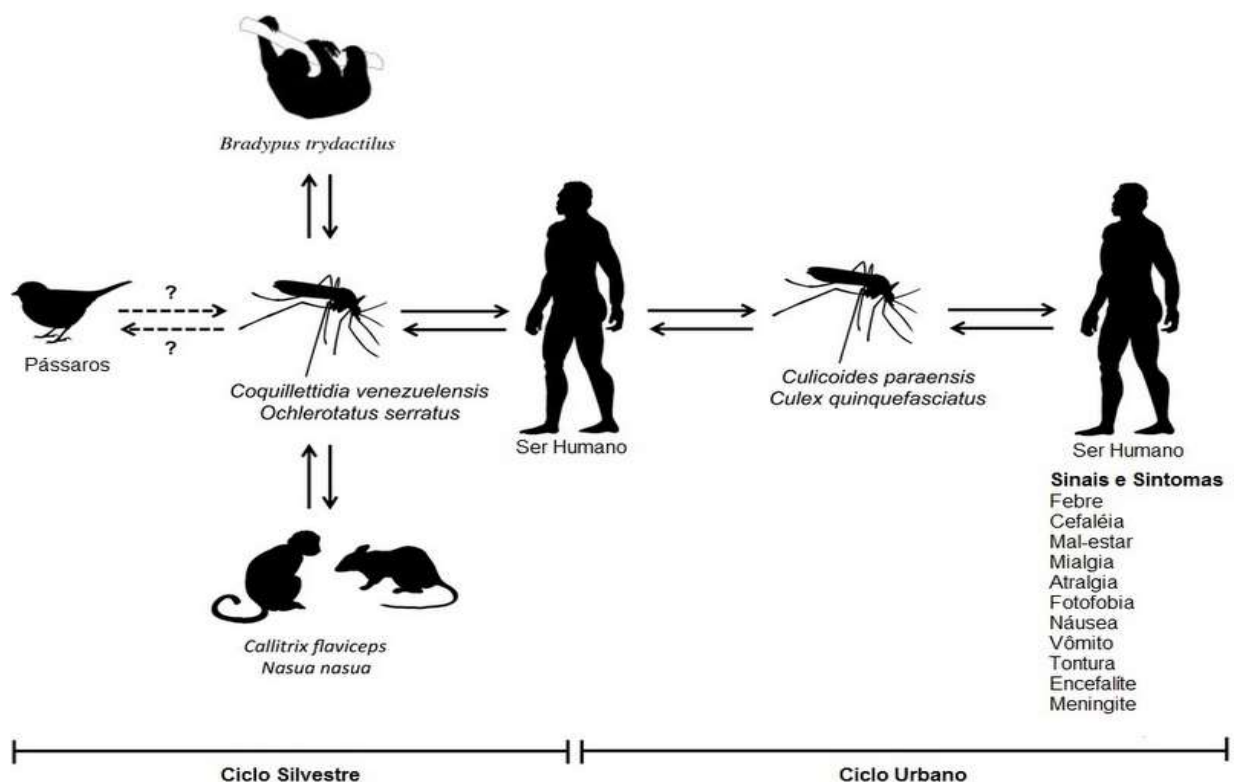
O VORO é mantido na natureza a partir de dois ciclos de vida distintos: um ciclo urbano e outro silvestre. No ciclo urbano, conhecido também como ciclo epidêmico, o vírus é transmitido entre indivíduos infectados e indivíduos sadios. Este inseto se multiplica principalmente em áreas com acúmulo de material orgânico. O ciclo silvestre, algumas evidências surgem que, entre os vertebrados, as preguiças *Bradypus tridactylus*, macacos e, possivelmente, determinadas espécies de aves silvestres podem servir como hospedeiros para o VORO. A ligação entre os dois ciclos de manutenção do VORO provavelmente é feita pelo próprio homem, que ao se infectar em zonas enzoóticas silvestres retorna aos centros urbanos ainda em período virêmico, tornando-se uma fonte em potencial para infecção (Figura 13) (NUNES et al, 2007).

Nos dias atuais, os únicos casos de febre Oropouche, e também o isolamento do vírus, têm sido registrados e descritos no Brasil, Panamá, Peru e Trinidad. No Brasil, desde o primeiro isolamento do vírus em 1960 até 1980 o vírus foi responsável por diversas epidemias, no entanto restritas somente ao estado do Pará, atingindo

diferentes municípios da região Metropolitana de Belém. Já entre os anos de 1981 e 1996, casos de febre por Oropouche foram registrados tanto no estado do Pará, quanto fora do estado nas cidades de Manaus e Barcelos (NUNES et al, 2007).

Em 2003 e 2004, surtos foram registrados nos municípios paraenses. Em 2006, o vírus voltou a causar epidemias, desta vez no nordeste paraense evidenciando a reemergência desse vírus após 26 anos de silêncio epidemiológico na região. A difusão da virose é um provável resultado da movimentação de pessoas em fase virêmica pelas localidades de existência do vetor. Estudos soro epidemiológicos realizados no Brasil e nas Américas indicam que, entre 1961 e 2007, aproximadamente 357.000 pessoas tenham sido infectadas pelo vírus. No entanto, estes dados parecem estar subestimados uma vez que a incidência dessa arbovirose não foi computada em importantes epidemias como as ocorridas em Belém no ano de 1968, em Porto Franco (Estado do Maranhão) e Tocantinópolis (Estado do Tocantins) em 1988. Portanto, acredita-se que mais de meio milhão de pessoas residentes na Amazônia Brasileira tenham sido infectadas pelo VORO desde o início da década de 1960 (NUNES et al, 2007).

Figura 13- Ciclos de transmissão do VORO evidenciando o ciclo silvestre e seus possíveis vetores e o ciclo urbano e seus principais vetores



Fonte: (ROSA et al., 2017).

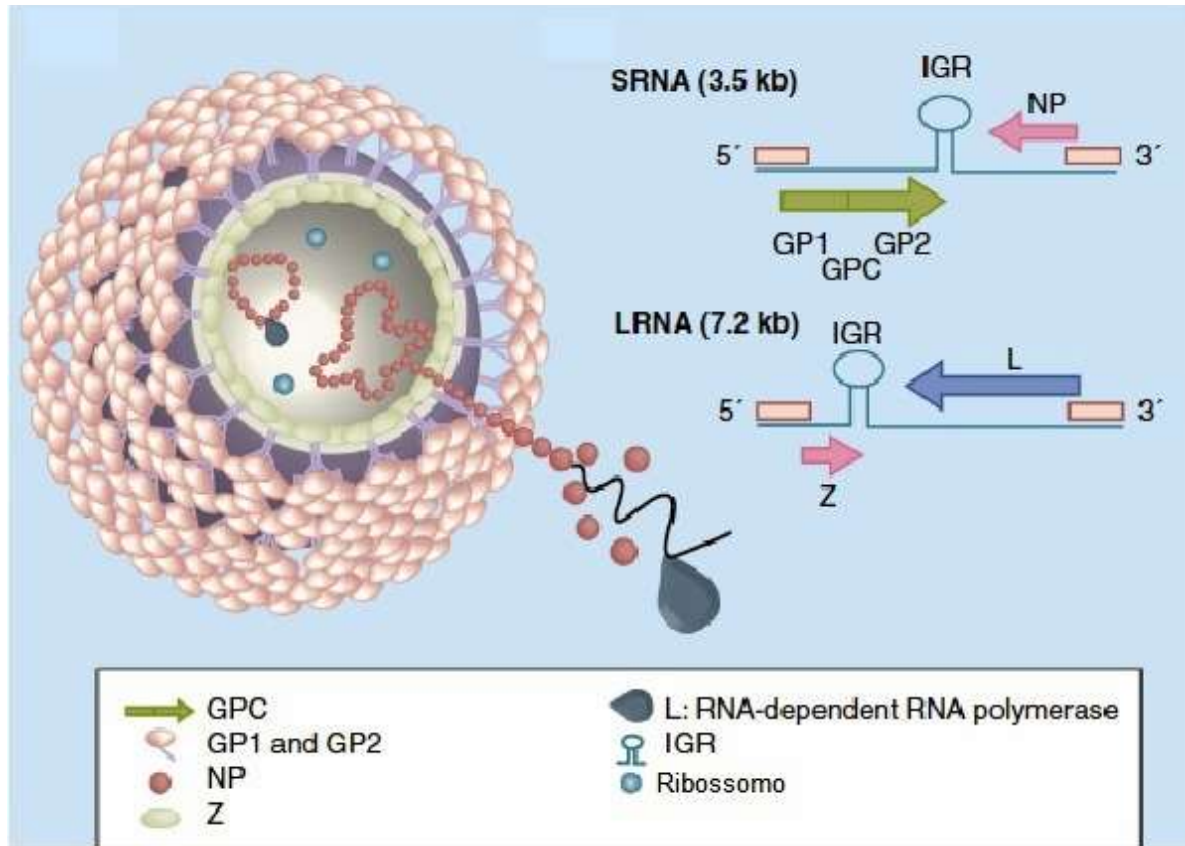
4.4 *Arenaviridae*

As febres hemorrágicas de origem viral ocorrem em praticamente todo o mundo e basicamente são causados por vírus de RNA pertencentes a 4 famílias distintas, sendo uma delas *Arenaviridae*. Os arenavírus sul-americanos causadores de febres hemorrágicas conhecidos, incluem os vírus Junin, endêmico na Argentina, Machupo (Bolívia), Guanarito (Venezuela) e Sabiá (Brasil). Na África, os vírus endêmicos da febre Lassa, a qual faz parte do grupo dos arenavírus do Velho Mundo. Este vírus é endêmico em Serra Leoa, Nigéria e Libéria (FIGUEIREDO, 2006; SANTOS; ROMANOS; WIGG, 2015).

Os arenavírus são vírus envelopados com seu diâmetro variando entre 40 a 200nm, com granulações características em seu interior, as quais lhe conferem o nome. Seu envelope é composto de uma bicamada lipídica contendo espículas de glicoproteínas virais, formadas por complexos tetraméricos das proteínas G1 e G2. Os arenavírus possuem seu genoma bissegmentado, sendo o segmento L responsável por codificar a proteína L (polimerase viral) e as proteínas não estruturais. O segmento S codifica a proteína N e a proteína GPC precursora das proteínas G1 e G2 do envelope. Os 2 segmentos são ambiense, isto significa que a transcrição pode ocorrer em ambas as direções em um mesmo RNA viral, sem que haja superposição das regiões de leitura (Figura 14) (MORAZ; KUNZ, 2011).

FHA é uma doença grave com manifestações hemorrágicas e / ou neurológicas e uma taxa de letalidade de 15-30% em casos não tratados. O JUNV pode ser transmitido por meio de aerossóis que são depositados nos bronquíolos respiratórios terminais. Após a replicação precoce no pulmão, o vírus entra no sistema linfóide e se espalha. Após um período de incubação de 1-2 semanas, FHA começa com sintomas bastante inespecíficos: febre, astenia, dor muscular, tonturas, erupções cutâneas e mucosas e inchaço dos linfonodos. Um total de 6 a 10 dias após o início da doença, os sintomas pioram com envolvimento cardiovascular, gastrointestinal, renal e neurológico, associado a alterações hematológicas e hemostáticas. As manifestações da doença são principalmente neurológicas e / ou hemorrágicas em casos fatais, a viremia não é controlada e os pacientes sucumbem a uma síndrome de choque hemorrágico terminal com uma mortalidade de 15-30% (MORAZ; KUNZ, 2011).

Figura 14- Estrutura dos Arenavirus evidenciando seu material genético e seus segmentos ambiente



Fonte: (MORAZ; KUNZ, 2011).

Todos os arenavírus da América do Sul foram identificados durante a segunda metade do século XX. No entanto, os arenavírus são antigos, e é certo que eles têm existido na natureza há anos como focos zoonóticos silenciosos. Na década de 1950, surgiu uma nova doença hemorrágica grave na província argentina de Buenos Aires, sendo denominada FHA, e descobriu-se ser causado pelo *JUNV*. O *JUNV* é hospedado por roedores (*Calomys musculus*) amplamente distribuídos na região. A taxa de letalidade de FHA é de aproximadamente 20% na ausência de terapia específica. Desde a década de 1950, estima-se que o vírus Junin tenha causado cerca de 30.000 casos de doença sintomática. A FHB foi descrita pela primeira vez na Bolívia em 1959. O agente causal (vírus Machupo) foi isolado em 1963. Seu hospedeiro natural é o *C. callosus*. O vírus é responsável por grandes surtos com uma taxa de letalidade de cerca de 20%. De 1962 a 1964, houve uma série de surtos envolvendo mais de 1000 pacientes, dos quais 180 morreram. A febre hemorrágica venezuelana (VHF) foi reconhecida em 1989 na Venezuela e é causada pelo vírus *Guanarito*. Os hospedeiros roedores principais do vírus são pensados para ser

Zygodontomys brevicauda e *Sigmodon alstoni*. Até à data, foram notificados aproximadamente 200 casos confirmados de FHV. O SABV foi isolado em 1990, após causar um caso fatal de febre hemorrágica no Brasil. Posteriormente, dois casos adicionais foram relatados em trabalhadores de laboratório. O hospedeiro natural do vírus não foi identificado. Os vírus *Junin*, *Machupo*, *Guanarito* e *Sabia*, conhecidos por causar uma febre hemorrágica grave, estão incluídos na Lista de Patógenos da Categoria A, conforme definido pelo CDC, e listados como agentes de Biossegurança Nível 4 (BSL-4) (CHARREL; LAMBALLERIE, 2003).

A febre hemorrágica brasileira (FHBr) foi descrita na década de 1990, no estado de São Paulo. Até o momento, apenas quatro casos foram registrados, duas infecções naturais e duas infecções laboratoriais subsequentes no Brasil e nos Estados Unidos. O primeiro caso foi responsável pelo o primeiro isolamento do vírus em 1990. O caso fatal de febre hemorrágica aconteceu no estado de São Paulo, com uma paciente de 25 anos engenheira agrônoma que passou a apresentar febre, mialgia, dor de cabeça, náusea, vômitos e cansaço por 12 dias antes de buscar ajuda médica. A paciente eventualmente desenvolveu petequias conjuntivais, hamatêmese, sangramentos vaginais, sonolência, tremores, dificuldade para andar e crises convulsivas tonico-clônicas. A paciente morreu em decorrência da infecção após 4 dias no hospital. O segundo e o terceiro caso são infecções decorrentes de acidentes laboratoriais no estado do Pará (Brasil) e na universidade de Yale (USA), respectivamente (ELLWANGER; CHIES, 2017).

A infecção no segundo caso aconteceu devido à uma possível inalação de aerossóis, no entanto a terceira infecção também de laboratório aconteceu devido à um acidente envolvendo uma centrifuga, a qual pode ter sido responsável pela contaminação. Ambos os casos não foram fatais devido aos pacientes terem tomado a medicação logo após o aparecimento dos sintomas, dos quais eram parecidos com sintomas de Influenza. No entanto o quarto caso foi reportado em 1999 e foi adquirido naturalmente. Um paciente de 32 anos operador de máquinas de café, residente da zona rural do Espírito Santo do Pinhal, apresentava uma doença febril desconhecida, 7 dias após a hospitalização o paciente morreu, que recentemente foi identificado o vírus responsável pela morte, cujo nome foi dado de vírus Pinhal (Tabela 8) (ELLWANGER; CHIES, 2017).

Tabela 8 - Casos de infecção por Sabiá vírus já registrados

Caso	Ano	Localização	Situação	Resultado
Primeiro	1990	São Paulo, Brasil	Infecção Adquirida Naturalmente	Fatal
Segundo	1992	Pará, Brasil	Adquirida Laboratorialmente	Não Fatal
Terceiro	1994	Universidade de Yale, USA	Adquirida Laboratorialmente	Não Fatal
Quarto	1999	São Paulos, Brasil	Infecção Adquirida Naturalmente	Fatal

Fonte: Adaptado de (ELLWANGER; CHIES, 2017).

Além do Sabiá existem outros tipos de vírus isolados no Brasil como por exemplo o vírus Flexal, Cupixi e o Amapari. (JESUS, 2014). Em geral, os sintomas causados pelo SABV são dor abdominal e epigástrica, sangrando gengivas, petequias conjuntivais, conjuntivite, tosse, diarreia, dificuldade em andar, febre, dor de cabeça, hematêmese, hemorragia, leucopenia, mal-estar, mialgia, náuseas, sonolência, dor de garganta, Convulsões tônico-clônicas, tremores, vômitos, fraqueza e choque (ELLWANGER; CHIES, 2017).

Normalmente, as infecções humanas causadas por arenavírus são devido ao contato com roedores infectados. Em uma pesquisa recente, Bisordi et al, identificaram sequências de arenavirus em 5 de 55 ratos (*Calomys tener*) capturados na área, a qual foi identificada a segunda infecção adquirida naturalmente com o SABV (Espírito Santo do Pinhal, Estado de São Paulo, Brasil). No entanto, todas as sequencias analisadas eram diferentes das que foram descritas anteriormente para o SABV, sendo assim o estudo de Bisordi et al resultou na identificação de um novo arenavírus, o vírus Pinhal (ELLWANGER; CHIES, 2017; BISORDI et al., 2015).

4.5 *Filoviridae*

A descoberta de um vírus de RNA de polaridade negativa em 1967 foi um marco no começo de umas maiores epidemias de febre hemorrágicas na África. A descoberta do vírus Ebola em 1967 deu início a uma grande epidemia em países africanos acometendo humanos e primatas. A epidemia da doença causada pelo EBOV em 2013-2016 na África Ocidental parece ter começado após o contato humano com um reservatório animal (provavelmente morcego) de EBOV em dezembro de 2013, na pequena vila de Meliandou, na Guéckédou. Após essa infecção inicial, o surto permaneceu indetectável por vários meses e se espalhou por meio de transmissão humana-a-humana. No momento em que a EBOV (uma linhagem mais tarde chamada de variante Makona) foi confirmada em março de 2014, várias aldeias, cidades haviam denunciado casos. Na epidemia que se seguiu, um total de 28.646 casos confirmados e suspeitos de EVD foram documentados, com 11.323 mortes registradas, tornando-se, de longe, o maior surto de EVD já registrado (REYNOLDS; MARZI, 2017; HOLMES et al., 2016).

O EBOV é filamentosos de 18,9 kb composto por um RNA de cadeia simples com sentido negativo (ssRNA) e possui um rearranjo helicoidal. O RNA genômico é responsável por codificar 7 proteínas estruturais, sendo elas a glicoproteína principal (GP), glicoproteínas secundárias (VP30), proteínas de matriz (VP40 e VP24), proteínas nucleares (NP), fosfoproteínas VP35 e polimerase viral (L), e também 2 proteínas não estruturais sendo elas as glicoproteínas segregadas (sGP) e pequenas glicoproteínas solúveis (ssGP). O nucleocapsídeo viral é formado pela ligação das proteínas NP e VP30 com o RNA (SANTOS; ROMANOS; WIGG, 2015).

A glicoproteína está presente em toda superfície do envelope viral com uma configuração funcional trimérica. É um composto de heterodímeros constituído da GP1 (proteína extracelular) e GP2 (uma proteína ancorada na membrana) conectados por pontes dissulfureto. A proteína GP1 consiste num peptídio de sinal, e possui dois domínios glicosilados externos: o domínio de tipo mucina e o domínio de tampão de glicano, protegendo-o da ação imunossupressora (REYNOLDS; MARZI, 2017).

A entrada de filovírus nas células hospedeiras envolve três fases: adesão celular, endocitose e fusão da membrana celular. A GP desempenha um papel essencial nesta entrada. A GP1 é responsável pela ligação a diferentes alvos de

células hospedeiras: as lectinas de tipo C (DC-SIGN, L-SIGN), a tirosina-cinases do receptor da família TAM (Tyro3 / Axl / Mer), a integrina $\alpha 5 \beta 1$ e o domínio 1 da mucina da imunoglobulina T (TIM-1) (PACHECO; RODRIGUES; SILVA, 2016; REYNOLDS; MARZI, 2017).

O principal produto da transcrição do gene GP é a glicoproteína segregada (sGP), que é libertada em grandes quantidades durante a infecção pelas cinco espécies de vírus e, assim, detectada no soro dos hospedeiros. A glicoproteína segregada é sintetizada como uma proteína precursora (pré-sGP) que, após sofrer clivagem proteolítica por proteases tais como furina, cria dois monómeros: sGP e um pequeno péptido delta. Sugere-se que o sGP participe de um mecanismo de subversão antigênica, onde funcione como um chamariz e, deste modo, compromete a ligação dos anticorpos circulantes à glicoproteína de superfície GP. Os fenômenos de replicação viral ocorrem no citoplasma da célula hospedeira, enquanto a montagem e liberação de novas partículas virais ocorrem na membrana citoplasmática. As proteínas de matriz VP24 e especialmente VP40, que tem grande afinidade com as membranas celulares, desempenham um papel crítico na montagem e libertação do vírus na célula hospedeira (PACHECO; RODRIGUES; SILVA, 2016; REYNOLDS; MARZI, 2017).

A patogênese do EBOV acomete principalmente o fígado, córtex adrenal, tecidos linfáticos e algumas células do sistema imunológico, causando muitos efeitos patológicos. A febre hemorrágica é um descritivo para a infecção pelo vírus Ebola. A falta de evidência para a ocorrência de lesões vasculares substanciais em primatas não humanos infectados com o EBOV foi documentada em muitos estudos. As investigações laboratoriais de pacientes Ebola com febre hemorrágica apresentam anormalidades de coagulação (consumo de fatores de coagulação) clinicamente como petéquias, equimoses, hemorragias mucosas, congestão e sangramento incontrolado em locais de venopuntura durante febre hemorrágica de Ebola clinicamente correlacionada com a DIC (SAYED et al., 2016)

Os órgãos mais afetados são o fígado e o baço, com uma extensa necrose células resultante da replicação viral no parênquima. A inibição medular, a qual resulta em leucopenia e trombocitopenia, e a destruição do parênquima hepático, levando à deficiência de síntese dos fatores de coagulação são possíveis causas que podem conduzir um quadro de coagulação intravascular disseminada, com trombose

múltiplas, isquemias dos órgãos vitais e hemorragias. O fígado e o baço encontram-se aumentados e escuros, sendo no fígado é possível ver a presença de necrose hialina. Já no baço, há evidências de uma estase e uma intensa congestão, com proliferação de elementos reticuloendoteliais e macrófagos na polpa vermelha (SAYED et al., 2016; SANTOS; ROMANOS; WIGG, 2015).

A principal característica da sintomatologia do Ebola inclui distúrbios hematológicos, linfáticos e imunológicos que devem elevar o índice de suspeita e devem servir para diferenciar das doenças hematológicas. Os pacientes geralmente apresentam uma síndrome gripal com febre, calafrios, dor abdominal, dor de cabeça, mialgia, mal-estar, artralgia, tosse e dor de garganta com disfagia. No entanto, manifestações hemorrágicas e complicações caracterizam o Ebola diferenciando-o assim de outras febres. A infecção com Ebola pode apresentar hemorragia gastrointestinal, supressão descontrolada de locais venopunturais (denotando Ebola complicada com DIC), petequias, equimoses, púrpura, epistaxe, sangramento gengival e hemorragias nas mucosas. Na autópsia, evidências post-mortem de derrame hemorrágico visceral confirmam a causa da morte como febre hemorrágica do Ebola (SAYED et al., 2016; MEHEDI et al., 2011).

A erupção maculopapular é um sinal de diagnóstico que mais tardio (nos dias 5-7) em sobreviventes. Sintomas inespecíficos podem dificultar o diagnóstico da febre hemorrágica do Ebola, especialmente em centros de saúde primários. No entanto, os sintomas inespecíficos devem ser levados a sério em pacientes que vivem em áreas endêmicas, viajantes em áreas endêmicas e em épocas de epidemias. Podem estar presentes distúrbios digestivos, por exemplo, náuseas, vômitos, anorexia e diarreia. Os sintomas respiratórios podem apresentar-se na forma de secreção nasal, injeção conjuntival, hipotensão postural, edema, dor torácica, falta de ar e tosse (MEHEDI et al., 2011).

Manifestações neurológicas ou complicações podem estar envolvidas, por exemplo, dor de cabeça, confusão e coma. A taxa de mortalidade diminuiu com a melhoria das medidas profiláticas e diminuição da carga viral. Isto é confirmado por dados que mostram que a viremia inferior a $1 \times 10^4-5$ pfu / mL de sangue foi correlacionada com a melhoria da sobrevivência em doentes e primatas não humanos infectados experimentalmente (MEHEDI et al., 2011).

Nos seres humanos, a EBOV pode ser detectada diretamente por meio da detecção de RNA viral nos fluidos corporais incluindo sangue, fezes, sêmen, leite materno e saliva, bem como suor e lágrimas. A transmissão a partir do contato com tais fluidos / fômites de uma pessoa infectada, sintomática ou falecida é a via mais provável de transmissão de EBOV. No entanto, caso não haja contato ou proximidade com estes fluidos, as vias de transmissão propostas para o EBOV envolvem a presença de vírus infecciosos em fômites, gotículas e aerossóis (LAWRENCE et al., 2017).

O vírus foi reconhecido pela primeira vez perto do rio Ebola, que atravessa a região de Yambuku no Zaire, resultando em seu nome. O vírus Ebola foi identificado em humanos em 1976, correspondendo a duas espécies diferentes, o ebolavírus do Sudão (no Sudão) e o ebolavírus Zaire (no Zaire). A terceira espécie do vírus, o ebolavírus da Floresta de Taï, Costa do Marfim, após 15 anos sem nenhum surto de Ebola. Este vírus foi ligado à autópsia de um chimpanzé, com apenas um único caso detectado em um etólogo suíço. A quarta e última espécie do vírus em seres humanos emergiu em 2007 em Bundibugyo, Uganda e foi nomeada de acordo com esta localização. Na década de, com exceção de um caso de contaminação laboratorial na Rússia, apenas quatro países foram atacados pelo vírus - Uganda, República do Congo, Gabão e Sudão, com 777 mortes registradas de um total de 1.253 casos (taxa de mortalidade de 62%). Desde 2010, os países mais afetados pelo vírus foram mais uma vez o Uganda ea República do Congo, com um total de 120 casos e 70 mortes (58,3% taxa de mortalidade) (PACHECO; RODRIGUES; SILVA, 2016; REYNOLDS; MARZI, 2017).

Em 2014, foi registrada a maior epidemia de febre hemorrágica por Ebola. Em março de 2014, um total de 49 casos incluindo 29 mortes (taxa de mortalidade de 59%) havia sido notificado pelo Ministério da Saúde da Guiné. O primeiro caso aconteceu em dezembro de 2013 em uma aldeia de Guiné, a vítima foi um menino de 2 anos de idade. A partir deste acontecimento, a doença começou a se espalhar por vários países como, Libéria e Serra Leoa. Até o dia 12 de janeiro de 2015, já haviam sido notificados 28.616 casos suspeitos, dos quais 15.227 foram confirmados laboratorialmente e foram notificadas e 11.310 mortes (Tabela 9). De acordo com a OMS, em 2017 um surto da doença do vírus Ebola (EVD) na começou na zona de saúde de Likati, província de Basse-Uele, no nordeste da República Democrática do

Congo, continua a evoluir. Desde de 12 de maio a 19 de maio de 2017, foram notificados um total de 21 casos suspeitos de EVD na Zona de Saúde de Likati. Os casos suspeitos estão sendo investigados e serão classificados de acordo (SANTOS; ROMANOS; WIGG, 2015; NUNES, 2016)

Tabela 9 - Casos prováveis e letalidade dos casos de Ebola em 2015 na África

País	Total de Casos (suspeitos, prováveis e confirmados)	Casos Confirmados em Laboratório	Total de mortes
Guiné	3814	3358	2544
Serra Leoa	14124	8706	3956
Libéria	10678	3163	4810
Total	28616	15227	11310

Fonte: (NUNES, 2016).

5 Considerações Finais

As arboviroses representam um grande problema de saúde pública no Brasil. Estas enfermidades são consideradas adversidades devido principalmente pela sua dispersão, pela sua capacidade de adaptação a novos ambientes e hospedeiros, por sua diversidade de agentes infecciosos envolvidos e até pela a inexistência de medidas imunoproláticas. Juntamente com essas dificuldades, não existe nenhum tratamento específico para elas, sendo o tratamento utilizado somente para as manifestações clínicas.

Dentre as principais famílias de arboviroses que sucedem no Brasil estão, desde a família viral que possui milhares de casos retratados como a *Flaviviridae*, quantos as famílias com menos expressão como a *Togaviridae*.

A família dos Flavivirus engloba um dos principais arbovirus existentes, como o DENV, YFV, ZIKV. São semelhantes em seus genomas, no entanto cada um possui uma maneira de interação com a células hospedeira. Diferentemente do DENV, o YFV e o ZIKV são zoonoses, e possuem um ciclo silvestre e um urbano. Esses vírus são responsáveis pelos últimos maiores surtos no Brasil. Por outro lado, a família *Togaviridae* possui como seu principal representante o CHIKV, sendo um dos mais importantes vírus emergentes do Brasil.

Em relação à semelhança dos sintomas nas diferentes arboviroses relatadas, o diagnóstico específico de cada doença ainda representa um desafio, levando muitas vezes a um diagnóstico errado. Ainda não há um tratamento específico para cada doença, no entanto já existem vacinas para os vírus com maiores números de casos, como o DENV e o YFV.

O hantavírus é um vírus pertencente à família *Bunyaviridae* e representa um dos principais vírus emergentes no Brasil. Responsável por causar graves enfermidades. Mudanças climáticas e na paisagem natural são importantes fatores que estão aumentando a propagação desses vírus, fazendo com que se tornem vírus emergentes. A SPCVH e FHSR são as principais doenças causadas por Hantavirus, sendo elas extremamente graves com evolução rápida e com um alto índice de mortalidade. O falho sistema de notificação e o desconhecimento dessas doenças pela comunidade médicas são fatores que atrapalham na divulgação dos casos.

Apesar de não ser endêmica no Brasil, o vírus Ebola é um importante patógeno mundial, sendo um dos vírus mais perigosos para o ser humano. Este vírus foi capaz de provocar uma das piores epidemias mundiais, gerando morte de milhares de pessoas. O fato de ser um vírus descoberto à cerca de 40 anos serve de alerta para o surgimento e o ressurgimento de outros vírus. Sua patogenicidade engloba uma simples resposta inflamatória que pode evoluir para uma múltipla falha nos órgãos. Não existem ainda tratamentos ou vacinas para combater a infecção pelo vírus Ebola, apesar da investigação continuar em desenvolvimento.

REFERÊNCIAS

- ABDELNABI, R; NEYTS, J; DELANG, L. Chikungunya virus infections: time to act, time to treat. **Current Opinion In Virology**, [s.l.], v. 24, p.25-30, jun. 2017. Elsevier BV
- ALAM, Aftab et al. Recent trends in ZikV research: A step away from cure. **Biomedicine & Pharmacotherapy**, New Delhi, v. 0, n. 91, p.1152-1159, maio 2017
- AZEVEDO, A. S. **Desenvolvimento de vacinas de DNA contra o vírus da dengue baseadas na proteína do envelope viral**. 2011. 207 f. Monografia (Especialização) - Curso de Biologia Molecular, Instituto Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro, 2011.
- BASARAB, M. et al. Zika virus. **Bmj**, [s.l.], p.1-5, 26 fev. 2016.
- BISORDI, I et al. Pinhal Virus, a New Arenavirus Isolated from Calomys tener in Brazil. **Vector-borne And Zoonotic Diseases**, [s.l.], v. 15, n. 11, p.694-700, nov. 2015
- BORGES, A. A; FIGUEIREDO, L. T. M. ATUALIZAÇÃO DE CONHECIMENTOS SOBRE A PATOGÊNESE DA SINDRÔME PULMONAR E CARDIOVASCULAR POR HANTAVÍRUS. **Revista de Patologia Tropical**, São Paulo, v. 3, n. 36, p.191-201, dez. 2007.
- BRIZZI, Kate. Neurologic Manifestation of Chikungunya Virus. **Current Infectious Disease Reports**, Boston, v. 19, n. 2, p.3-6, fev. 2017. Springer Nature.
- BURT, F. J et al. Chikungunya virus: an update on the biology and pathogenesis of this emerging pathogen. **The Lancet Infectious Diseases**, Bloemfontein, v. 17, n. 6, p.107-117, jan. 2017.
- CAETANO, C. C. S. **Avaliação do estresse oxidativo e defesas antioxidantes em macrófagos murinos após infecção pelo Mayaro virus (Togaviridae)**. 2016. 72 f. Dissertação (Mestrado) - Curso de Ciências Biológicas, Universidade Federal de Ouro Preto, Ouro Preto, 2016.
- CAVALCANTE, K. R. L. J; TAUIL, P. L. Características epidemiológicas da febre amarela no Brasil, 2000-2012. **Epidemiologia e Serviços de Saúde**, Brasília, v. 25, n. 1, p.10-1, jan. 2016. Instituto Evandro Chagas.

CAVALHEIRO, M. G. et al . Macrophages as target cells for Mayaro virus infection: involvement of reactive oxygen species in the inflammatory response during virus replication. **An. Acad. Bras. Ciênc.**, Rio de Janeiro , v. 88, n. 3, p. 1485-1499, Sept. 2016 .

CHARREL, R. N; LAMBALLERIE, X. Arenaviruses other than Lassa virus. **Antiviral Research**, Marseille, v. 57, n. 1-2, p.89-100, jan. 2003. Elsevier BV

COIMBRA, T.L.M. et al. Mayaro virus: imported cases of human infection in São Paulo State, Brazil. **Rev. Inst. Med. trop. S. Paulo**, **49**(4):221-224, 2007.

DE-SIMONE, S. G. Mayaro Virus Disease. **Journal Of Human Virology & Retrovirology**, [s.l.], v. 1, n. 3, p.5-11, 2 set. 2014. MedCrave Group, LLC

DIAS, L. B. A. et al. Dengue: transmission, clinical features, diagnosis and treatment. **Revista da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto**, Ribeirão Preto, v. 43, n. 2, p.143-150, jan. 2010.

DUSI, R. M et al. Ten years of a hantavirus disease emergency in the Federal District, Brazil. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, [s.l.], v. 49, n. 1, p.34-40, fev. 2016.

FAUCI, A. S.; MORENS, D. M. The Perpetual Challenge of Infectious Diseases. **New England Journal Of Medicine**, [s.l.], v. 366, n. 5, p.454-461, 2 fev. 2012. New England Journal of Medicine

FERREIRA, K. V. et al. Histórico da febre amarela no Brasil e a importância da vacinação antiamarílica. **Arquivos Brasileiros de Ciências da Saúde**. Santo André, p. 40-47. jan. 2011.

FIGUEIREDO, M. L. G; FIGUEIREDO, L. T. M. Emerging alphaviruses in the Americas: Chikungunya and Mayaro. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, Ribeirão Preto, v. 47, n. 6, p.677-683, dez. 2014.

FIGUEIREDO, L. T. M. Febres hemorrágicas por vírus no Brasil. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, Ribeirão Preto, v. 2, n. 39, p.203-210, mar. 2006.

FIGUEIREDO, L. T. M. et al. Síndrome pulmonar e cardiovascular por hantavírus. **Journal de Pneumologia**. São Carlos, p. 309-321. set. 2003.

FIGUEIREDO L. T. M. Vírus brasileiros da família Bunyaviridae. **Medicina, Ribeirão Preto**, **32**: 154-158, abr./jun. 1999.

FOCACCIA, R et al. Tratado de Infectologia. 5. ed. São Paulo: Atheneu, 2015.

FUKUSHI, S et al. Serological Assays Based on Recombinant Viral Proteins for the Diagnosis of Arenavirus Hemorrhagic Fevers. **Viruses**, [s.l.], v. 4, n. 12, p.2097-2114, 12 out. 2012.

GRANDE-PÉREZ, Ana et al. Arenavirus Quasispecies and Their Biological Implications. **Current Topics In Microbiology And Immunology**, [s.l.], p.231-275, 2015.

GOLDANI, L. Z. Yellow fever outbreak in Brazil, 2017. **The Brazilian Journal Of Infectious Diseases**, Porto Alegre, v. 21, n. 2, p.123-124, mar. 2017. Elsevier BV

HEDIL, M; KORMELINK, R. Viral RNA Silencing Suppression: The Enigma of Bunyavirus NSs Proteins. **Viruses**, Wageningen, v. 8, n. 8, p.208-232, 23 jul. 2016.

HEINZ, Franz X. et al. Flaviviruses and flavivirus vaccines. **Vaccine**, [s.l.], v. 30, n. 29, p.4301-4306, jun. 2012. Elsevier BV.

HOLMES, E. C. et al. The evolution of Ebola virus: Insights from the 2013–2016 epidemic. **Nature**, [s.l.], v. 538, n. 7624, p.193-200, 12 out. 2016. Springer Nature

HONÓRIO, N. A. et al. Chikungunya: uma arbovirose em estabelecimento e expansão no Brasil. **Cadernos de Saúde Pública**, [s.l.], v. 31, n. 5, p.906-908, maio 2015.

JESUS, J. F. **Pesquisa de Arenavirus em humanos e roedores silvestres no Mato Grosso do Sul e em profissionais que manuseiam animais no Brasil**. 2014. 141 f. Dissertação (Mestrado) - Curso de Medicina Tropical, Instituto Oswaldo Cruz (fiocruz), Rio de Janeiro, 2014.

JONSSON, C. B.; FIGUEIREDO, L. T. M.; VAPALAHTI, O. A Global Perspective on Hantavirus Ecology, Epidemiology, and Disease. **Clinical Microbiology Reviews**, Louisville, v. 23, n. 2, p.412-441, 1 abr. 2010

KOMA, T et al. Innate Immune Response to Arenaviral Infection: A Focus on the Highly Pathogenic New World Hemorrhagic Arenaviruses. **Journal Of Molecular Biology**, [s.l.], v. 425, n. 24, p.4893-4903, dez. 2013. Elsevier BV.

KÖRTING, K. S et al. Hantavirose: patologia e registro no Brasil. Vittalle, Rio Grande, v. 20, n.1, p. 39-50, 2008

LAWRENCE, Philip et al. Human transmission of Ebola virus. **Current Opinion In Virology**, [s.l.], v. 22, p.51-58, fev. 2017. Elsevier BV.

LINDENBACH, B. D.; THIEL, H; RICE, C. M. Flaviviridae: The Viruses and Their Replication. In: KNIPE, David M.; HOWLWY, Peter M.. **Fields Virology**. 6. ed. Philadelphia: Lippincott-raven, 2007. p. 1101-1152.

LIMA-CAMARA, T. N. Emerging arboviruses and public health challenges in Brazil. **Revista de Saúde Pública**. [s.l.], v. 50, p.1-7, 2016.

LLWANGER, J. H.; CHIES, J. A. B. Keeping track of hidden dangers - The short history of the Sabiá virus. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, [s.l.], v. 50, n. 1, p.3-8, fev. 2017.

LEMOIS, I. L. P, et al. Consumer willingness to pay for dengue vaccine (cyd-tdv, dengvaxia r) in brazil; implications for future pricing considerations. **Frontiers in pharmacology**, Minas gerais, v. 8, n. 1, p. 1-9, fev. 2017.

LOPES, N; NOZAWA, C; LINHARES, R. E. C. Características gerais e epidemiologia dos arbovírus emergentes no Brasil. **Revista Pan-amazônica de Saúde**, [s.l.], v. 5, n. 3, p.55-64, set. 2014. Instituto Evandro Chagas.

LOPEZ-DENMAN, A. J.; MACKENZIE, J. M. The Importance of the Nucleus during Flavivirus Replication. **Viruses**. Australia, p. 2-11. jan. 2017.

LUPI, O; CARNEIRO, C. G; COELHO, I. C. B. Manifestações mucocutâneas da dengue. *An. Bras. Dermatol.* 2007, vol.82, n.4, pp.291-305

MADARIAGA, Miguel et al. Chikungunya: bending over the Americas and the rest of the world. **The Brazilian Journal Of Infectious Diseases**, [s.l.], v. 20, n. 1, p.91-98, jan. 2016. Elsevier BV

MANDELL, G.L.; BENNETT, J.E.; DOLIN, R. Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases. 7. ed. Philadelphia: Churchill Livingstone Elsevier, 2010.

Manual de vigilância, prevenção e controle das hantaviroses / Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. – Brasília : Ministério da Saúde, 2013. 94 p. :

MARTINA, B. E. E.; KORAKA, P.; OSTERHAUS, A. D. M. E.. Dengue Virus Pathogenesis: an Integrated View. **Clinical Microbiology Reviews**, [s.l.], v. 22, n. 4, p.564-581, 1 out. 2009. American Society for Microbiology

MLAKAR, J et al. Zika Virus Associated with Microcephaly. **New England Journal Of Medicine**, [s.l.], v. 374, n. 10, p.951-958, 10 mar. 2016

MEHEDI, Masfique et al. Clinical aspects of Marburg hemorrhagic fever. **Future Virology**, Hamilton, v. 9, n. 6, p.1091-1107, jan. 2011.

MENEZES, H. R et al. Estudo transversal da letalidade da hantavirose no estado de Goiás, 2007-2013*. **Epidemiologia e Serviços de Saúde**, Goiânia, v. 25, n. 3, p.519-530, set. 2016.

MERFELD, Emily et al. Potential mechanisms of Zika-linked microcephaly. **Wiley Interdisciplinary Reviews: Developmental Biology**, [s.l.], p.1-14, abr. 2017

Ministério da Saúde/Secretaria de Vigilância em Saúde/Centro de Operações de Emergências em Saúde Pública sobre Microcefalias. Monitoramento dos casos de microcefalia no Brasil. Informe epidemiológico 57/2016. Brasília: MS; 2017a.

Ministério da Saúde/Secretaria de Vigilância em Saúde/Centro de Operações de Emergências em Saúde Pública sobre Microcefalias. Monitoramento dos casos de microcefalia no Brasil. Informe epidemiológico 56/2016. Brasília: MS; 2016b.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. Secretaria de Vigilância em Saúde. Monitoramento dos casos de dengue, febre de chikungunya e febre pelo vírus Zika até a Semana Epidemiológica 52, 2016. Brasil, 2017

MINISTÉRIO DA SAÚDE. Secretaria de Vigilância em Saúde. Monitoramento dos casos de dengue, febre de chikungunya e febre pelo vírus Zika até a Semana Epidemiológica 48, 2016. Brasil, 2017

MINISTÉRIO DA SAÚDE. Secretaria de Vigilância em Saúde. Monitoramento dos casos de dengue, febre de chikungunya e febre pelo vírus Zika até a Semana Epidemiológica 19, 2017. Brasil, 2017

MINISTÉRIO DA SAÚDE. Secretaria de Vigilância em Saúde. COES- Febre Amarela. Centro de operações de Emergências em Saúde Pública Sobre Febre Amarela, 2017

Ministério da Saúde. **Situação Epidemiológica Vírus Mayaro**. 2015. Disponível em: <<http://portalsaude.saude.gov.br/index.php/o-ministerio/principal/leia-mais-o-ministerio/1205-secretaria-svs/vigilancia-de-a-a-z/febre-do-mayaro/20950-situacao-epidemiologica-dados>>. Acesso em: 25 maio 2017.

MORAIS, F. A et al. Serological Survey of Hantavirus in Inhabitants from Tropical and Subtropical Areas of Brazil. **Advances In Virology**, São Paulo, v. 2016, p.1-6, 2016

MORAZ, Marie-laurence; KUNZ, Stefan. Pathogenesis of arenavirus hemorrhagic fevers. **Expert Review Of Anti-infective Therapy**, [s.l.], v. 9, n. 1, p.49-59, jan. 2011. Informa Healthcare.

MOTA, M. T. O. et al. Mosquito-transmitted viruses – the great Brazilian challenge. **Brazilian Journal Of Microbiology**. São José do Rio Preto, p. 38-50. out. 2016.

MOTA, M. T. O et al. Mayaro virus: a neglected arbovirus of the Americas. **Future Virology**, [s.l.], v. 10, n. 9, p.1109-1122, set. 2015

MULLER, D. A.; YOUNG, P. R. The flavivirus NS1 protein: Molecular and structural biology, immunology, role in pathogenesis and application as a diagnostic biomarker. **Antiviral Research**, Australia, v. 98, n. 2, p.192-208, maio 2013. Elsevier BV.

NORRIS, Douglas E.. Mosquito-borne Diseases as a Consequence of Land Use Change. **Ecohealth**, [s.l.], v. 1, n. 1, p.19-24, 1 mar. 2004. Springer Nature.

NUNES, E. S. C. **DOENÇA CAUSADA PELO VÍRUS ÉBOLA: EPIDEMIOLOGIA, PATOGÊNESE, TRATAMENTO E PREVENÇÃO**. 2016. 93 f. Dissertação (Mestrado) - Curso de Ciências Farmacêuticas, Instituto Superior de Ciências da Saúde Egas Muniz, Almada, 2016.

NUNES, J.S. **Dengue: Etiologia, patogênese e suas implicações a nível global**. 2011. 59 f. Dissertação (Mestrado) - Curso de Medicina, Universidade da Beira Interior, Covilhã, 2011.

Nunes M.R.T et al. A febre do Oropouche: uma revisão dos aspectos epidemiológicos e moleculares na Amazônia Brasileira. **Cad Saúde Colet**, 2007;

OLIVEIRA, R. et al. Hantavirus Reservoirs: Current Status with an Emphasis on Data from Brazil. **Viruses**, [s.l.], v. 6, n. 5, p.1929-1973, 29 abr. 2014

OLIVEIRA, S. V. et al. ANÁLISE DO PERFIL EPIDEMIOLÓGICO DA HANTAVIROSE NO BRASIL NO PERÍODO DE 2007 A 2012. **Revista de Patologia Tropical**, [s.l.], v. 43, n. 2, p.131-140, 16 jul. 2014

PACHECO, D. A. M. R., A; RODRIGUES, A. A. G.; SILVA, C. M L. Ebola virus – from neglected threat to global emergency state. **Revista da Associação Médica Brasileira**, Porto, v. 62, n. 5, p.458-467, ago. 2016.

PAESSLER, Slobodan; WALKER, David H.. Pathogenesis of the Viral Hemorrhagic Fevers. **Annual Review Of Pathology: Mechanisms of Disease**, v. 8, n. 1, p.411-440, 24 jan. 2013.

POSSAS, C. et al. Zika puzzle in Brazil: peculiar conditions of viral introduction and dissemination - A Review. **Memórias do Instituto Oswaldo Cruz**, [s.l.], v. 112, n. 5, p.319-327, maio 2017

REYNOLDS, Pierce; MARZI, Andrea. Ebola and Marburg virus vaccines. **Virus Genes**, New York, p.1-15, 26 abr. 2017. Springer Nature.

RODRIGUES, Alcir Humberto; ARRUDA NETO, Eurico de; SANTOS, Rodrigo Ivo Marques dos. Oropouche virus replication in macrophages. **Revista do Setor de Ciências Agrárias e Ambientais**, São Paulo, v. 3, n. 2, p.201-211, ago. 2010.

ROSA, J. F. T et al. Oropouche Virus: Clinical, Epidemiological, and Molecular Aspects of a Neglected Orthobunyavirus. **The American Journal Of Tropical Medicine And Hygiene**, [s.l.], p.1019-1030, 6 fev. 2017.

RUSSO, F. B; JUNGSMANN, P; BELTRÃO-BRAGA, P. C. B. Zika infection and the development of neurological defects. **Cellular Microbiology**, [s.l.], v. 19, n. 6, p.1-20, 3 maio 2017. Wiley-Blackwell.

SANTOS, N. S. O; ROMANOS, M. T. V; WIGG, M. D. **Virologia Humana**. 3. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2015.

SAYED, S. et al. Updates in diagnosis and management of Ebola hemorrhagic fever. **Journal Of Research In Medical Sciences**, [s.l.], v. 21, n. 1, p.84-93, 2016.

SCHWARTZ, Olivier; ALBERT, Matthew L.. Biology and pathogenesis of chikungunya virus. **Nature Reviews Microbiology**, [s.l.], v. 8, n. 7, p.491-500, jul. 2010. Springer Nature

SHI, Y; GAO, G. F. Structural Biology of the Zika Virus. **Trends In Biochemical Sciences**, [s.l.], v. 42, n. 6, p.443-456, jun. 2017.

SINGHI, S; KISSOON, N; BANSAL, A. Dengue and dengue hemorrhagic fever: management issues in an intensive care unit. **Jornal de Pediatria**, [s.l.], v. 83, n. 7, p.22-35, 1 jun. 2007. Jornal de Pediatria

SOLDAN, S. S; GONZÁLEZ-SCARANO, F. Emerging infectious diseases: The Bunyaviridae. **Journal Of Neurovirology**, Pennsylvania, v. 11, n. 5, p.412-423, jan. 2005. Springer Nature

SONG, B. et al. Zika virus: History, epidemiology, transmission, and clinical presentation. **Journal Of Neuroimmunology**, [s.l.], p.1-15, mar. 2017. Elsevier BV

SOTO, E; MATTAR, S. Hemorrhagic fever Arenaviruses in Latin America. **Revista Científica Salud Uninorte**, Córdoba, v. 26, n. 2, p.298-310, dez. 2010.

TRABULSI, Luiz Rachid; ALTERTHUM, Flavio. **Microbiologia**. 5. ed. São Paulo: Atheneu, 2008.

TRABULSI, Luiz Rachid; ALTERTHUM, Flavio. **Microbiologia**. 5. ed. São Paulo: Atheneu, 2015.

VASCONCELOS, Helena Baldez et al. Molecular Epidemiology of Oropouche Virus, Brazil. **Emerging Infectious Diseases**, [s.l.], v. 17, n. 5, p.800-806, maio 2011. Centers for Disease Control and Prevention (CDC).

VELANDIA, M. L; CASTELLANOS, J.E. Virus del dengue: estructura y ciclo viral. *Infect.* 2011, vol.15, n.1, pp.33-43.

VIEIRA, C. J. S. P et al. Serological evidence of hantavirus infection in an urban area in Mato Grosso State, Brazil. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, [s.l.], v. 49, n. 3, p.348-350, jun. 2016

WAHID, B. et al. Global expansion of chikungunya virus: mapping the 64-year history. **International Journal Of Infectious Diseases**, [s.l.], v. 58, p.69-76, maio 2017

WEAVER, Scott C.; LECUIT, Marc. Chikungunya Virus and the Global Spread of a Mosquito-Borne Disease. **New England Journal Of Medicine**, [s.l.], v. 372, n. 13, p.1231-1239, 26 mar. 2015.

XAVIER, A. R et al. Manifestações clínicas na dengue: Diagnóstico laboratorial. **Jornal Brasileiro de Microbiologia**. Niterói, p. 7-14. mar. 2012.

