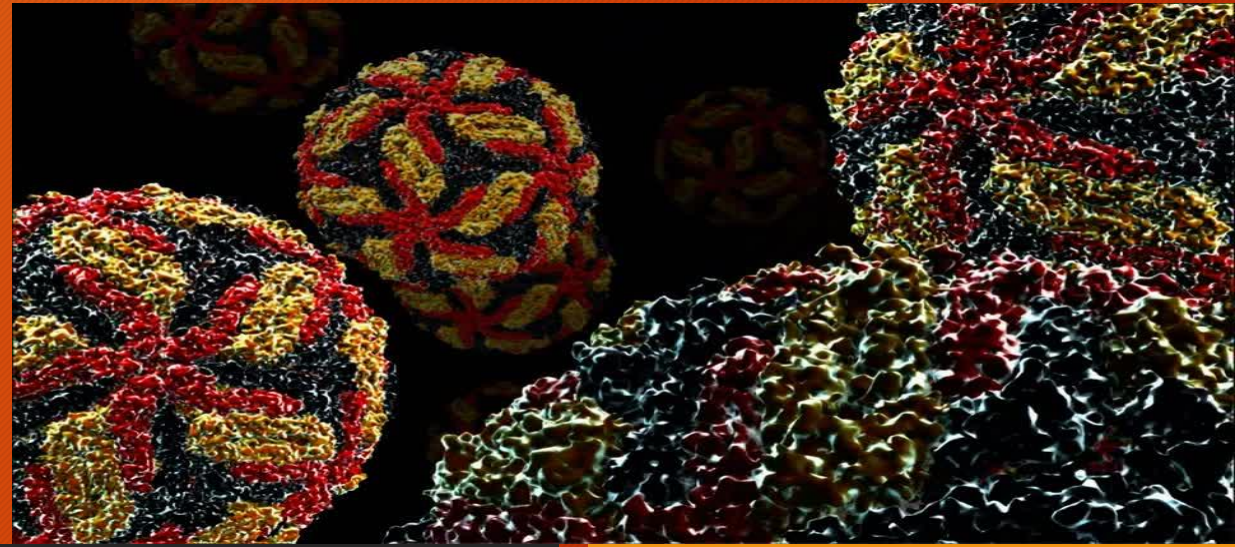




UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA  
Laboratório de Virologia



# FLAVIVIRUS

SÍNDROMES CLÍNICAS E PATOLÓGICAS DE FLAVIROSES

Theodore S. Pierson & Michael S. Diamond



Prof. Dr. Gúbio Soares Campos

[gubiosoares@gmail.com](mailto:gubiosoares@gmail.com)



# *LABORATÓRIO DE VIROLOGIA*

*INSTITUTO DE CIENCIAS DA SAUDE  
Departamento de Bio-interação  
UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA*

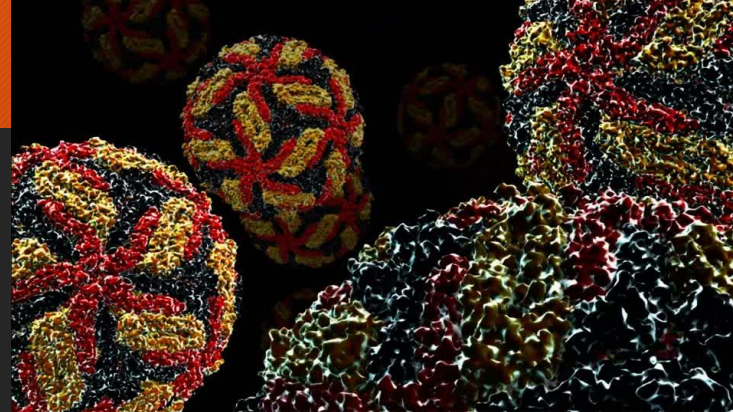
*Coordenadores : Prof. Dr. Gubio Soares Campos , PhD Virologia*

*Prof. Dra. Silvia Ines Sardi, PhD Virologia*



Desde 1996

# Apresentação



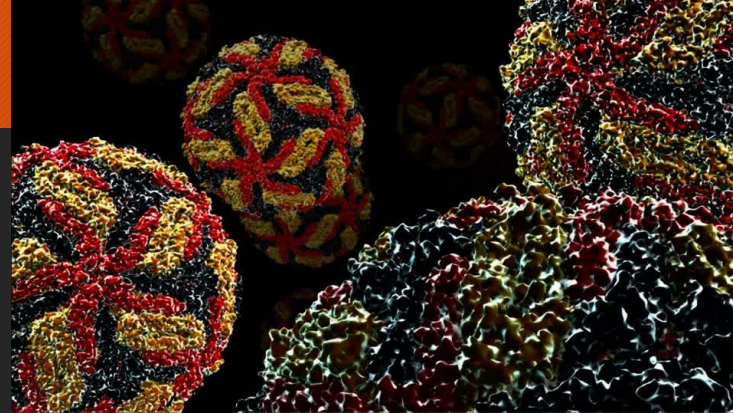
## Síndromes Clínicas e Patológicas de Flaviviroses

Zika virus

Oeste do Nilo virus

Encefalite Japonesa virus

# Zika virus



- CONTEÚDOS:

- História e Distribuição Global
- ZIKV e evolução
- Biologia molecular de flavivirus e interação com o hospedeiro
- Infecção de ZIKV e diversos resultados
- Prospecção e controle de surtos de ZIKV



FLAVIVIRUS

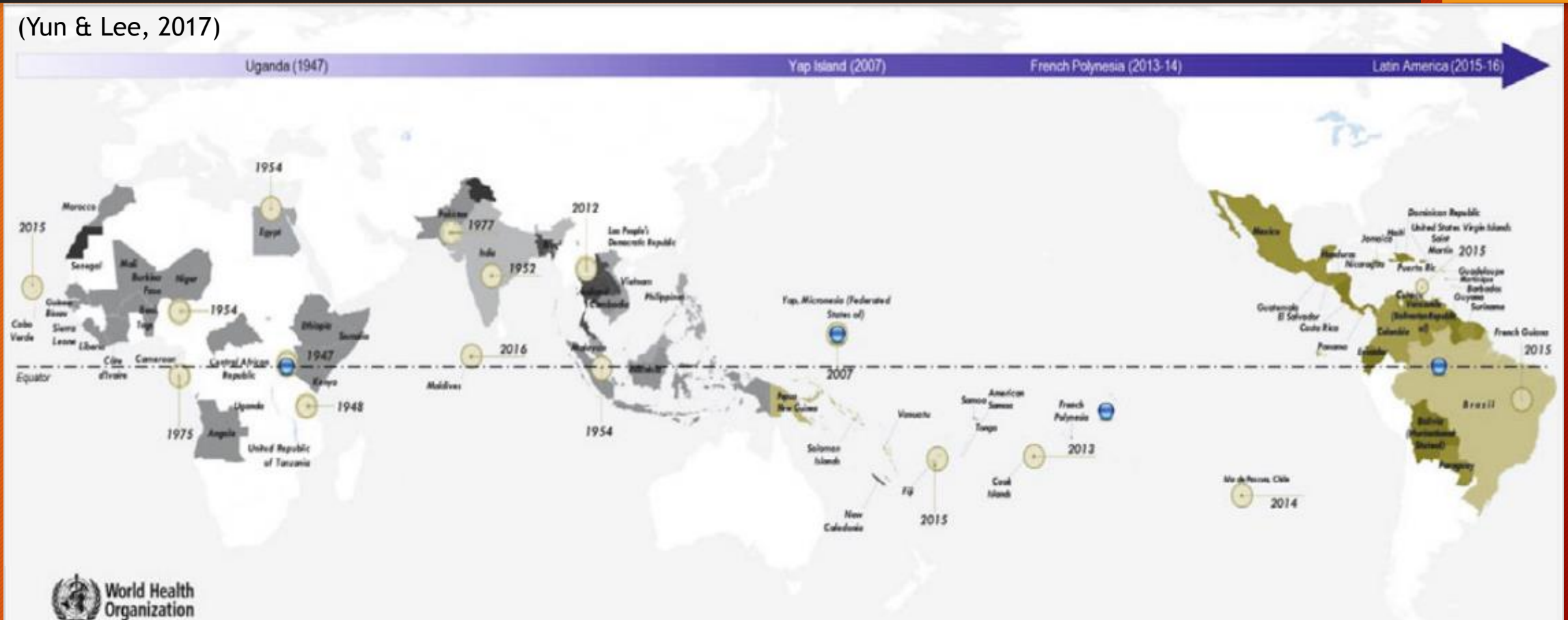


# *Zika virus*: história e distribuição global

- *Zika virus* (ZV), foi descoberto na Floresta Zika, em Uganda, a partir de pesquisas sobre o ciclo selvagem da febre amarela, levando ao isolamento do vírus da zika em 1947, e logo após, o isolamento em *Aedes africanus* (WEAVER et al., 2016);
- Os dois primeiros casos de isolamento em humanos ocorreram na Nigéria em 1954, seguindo, dois anos depois, na Malásia, após infecção natural a partir do mosquito *Aedes aegypti*;
- A primeira infecção em humanos na Ásia ocorreu onze anos depois, especificamente na central de Java, na Indonésia, seguida de isolados encontrados na Polinésia Francesa;

# Zika virus: história e distribuição global

(Yun & Lee, 2017)



**Fig. 1.** Temporal and geographical distribution of ZIKV (1947 to February 1, 2016). Highlighted are the discovery of ZIKV (Uganda, 1947) and three historical ZIKV outbreaks: Yap Island (2007), French Polynesia (2013-2014), and Latin America (2015-2016). Reproduced from Kindhauser *et al.* (2016).

# *Zika virus*: história e distribuição global

- No Brasil, duas hipóteses tem sido estudada para a explicação da entrada do vírus no país: (i) a Copa do mundo em junho/julho de 2014 e (ii) a Campeonato Mundial de Sprint em janeiro de 2014;
- Com relação à primeira hipótese, a Região Nordeste foi a porta de entrada, sendo a mais atingida;
- O isolamento de amostra de ZIKV primeiramente foi identificada em 29 de abril de 2015 por [Campos et al. \(2015\)](#);

# *Zika virus*: história e distribuição global

- Os principais sintomas desenvolvidos por ZIV são:

Mialgia e artralgia

exantemas

Dor e avermelhidão  
ocular

febre

cefaléia

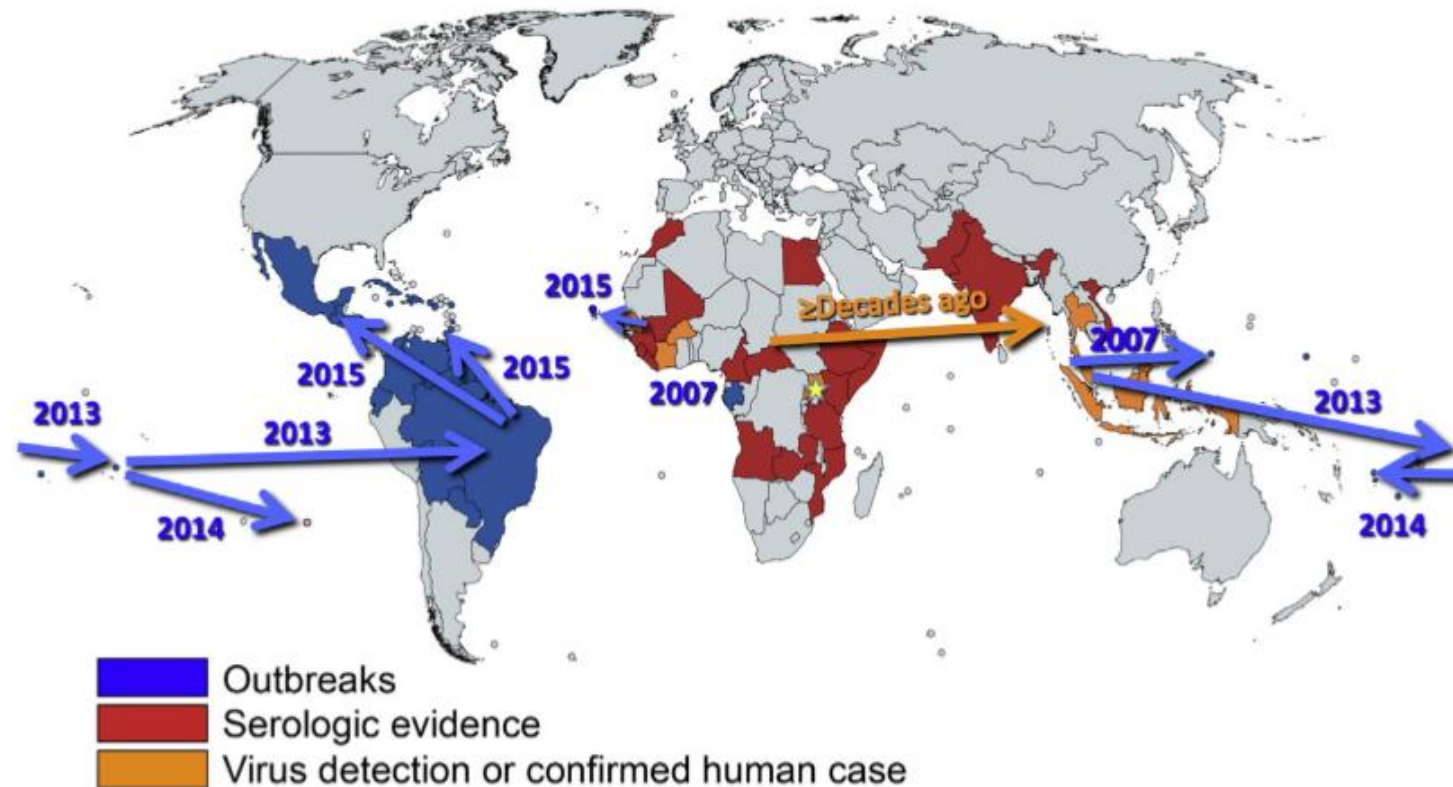
- Sendo posteriormente agregado aos sintomas básicos a microcefalia ([Mlakar et al., 2016](#)) e a síndrome de Guilan-Barreut ([Malta et al., 2017](#)).



# Zika virus: história e distribuição global

S.C. Weaver et al. / Antiviral Research 130 (2016) 69–80

71



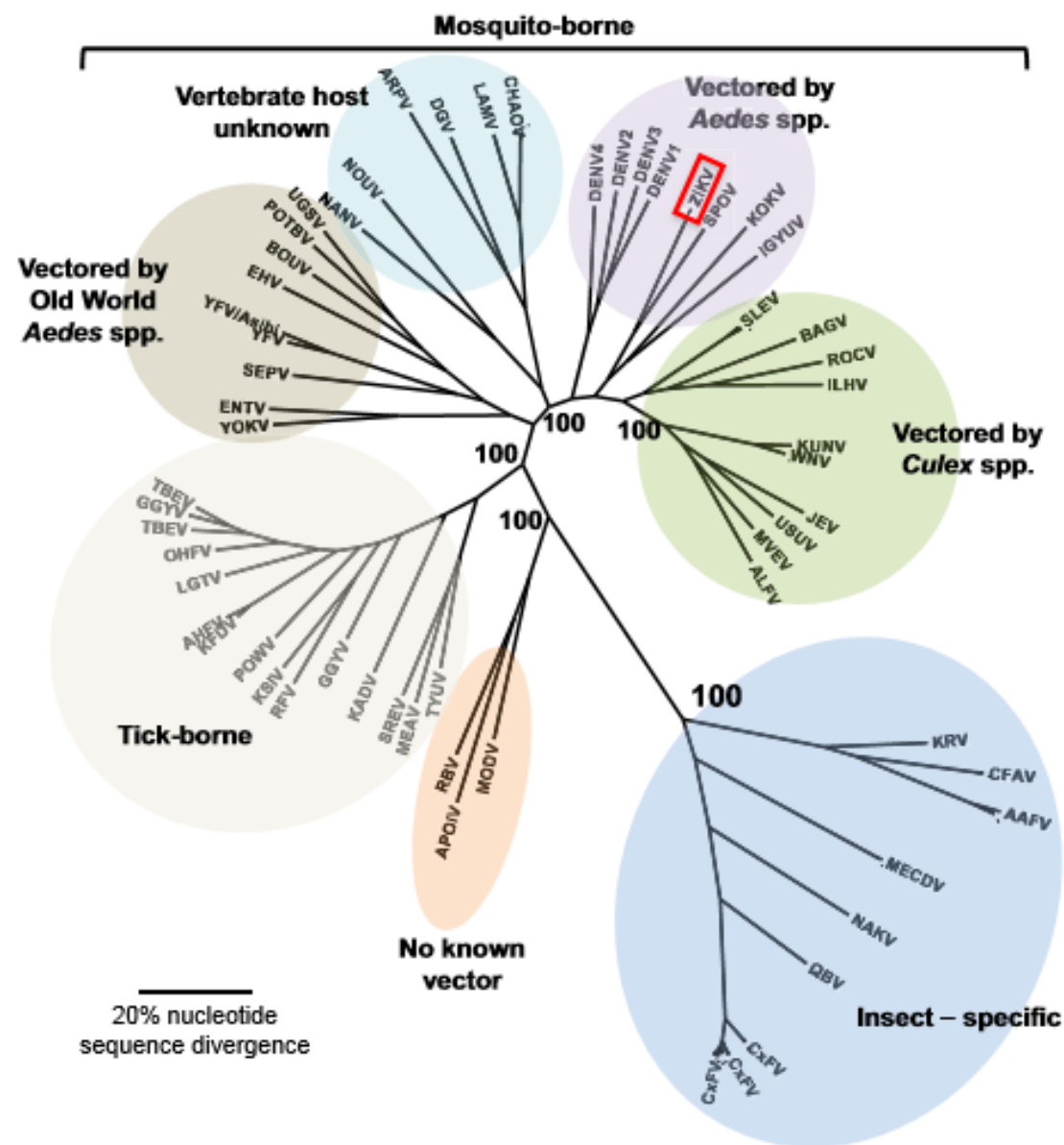
**Fig. 1.** Map showing the known distribution of Zika virus based on serosurveys, virus detection, and laboratory-diagnosed cases. Blue arrows show recent patterns of spread deduced from phylogenetic studies (see Fig. 1). The yellow star shows the location of the Zika forest where the virus was discovered in 1947.

# *Zika virus*: ZIKV e evolução

- A evolução de ZIV é abastecida por três principais mecanismos:
  - A propagação do vetor *A. aegypti*
  - O aumento do tamanho da população urbana
  - Expansão do comércio e viagens internacionais
- Até o momento essa evolução levou à formação de duas linhagens distintas de ZIKV: a linhagem Africana e a linhagem Asiática/Americana

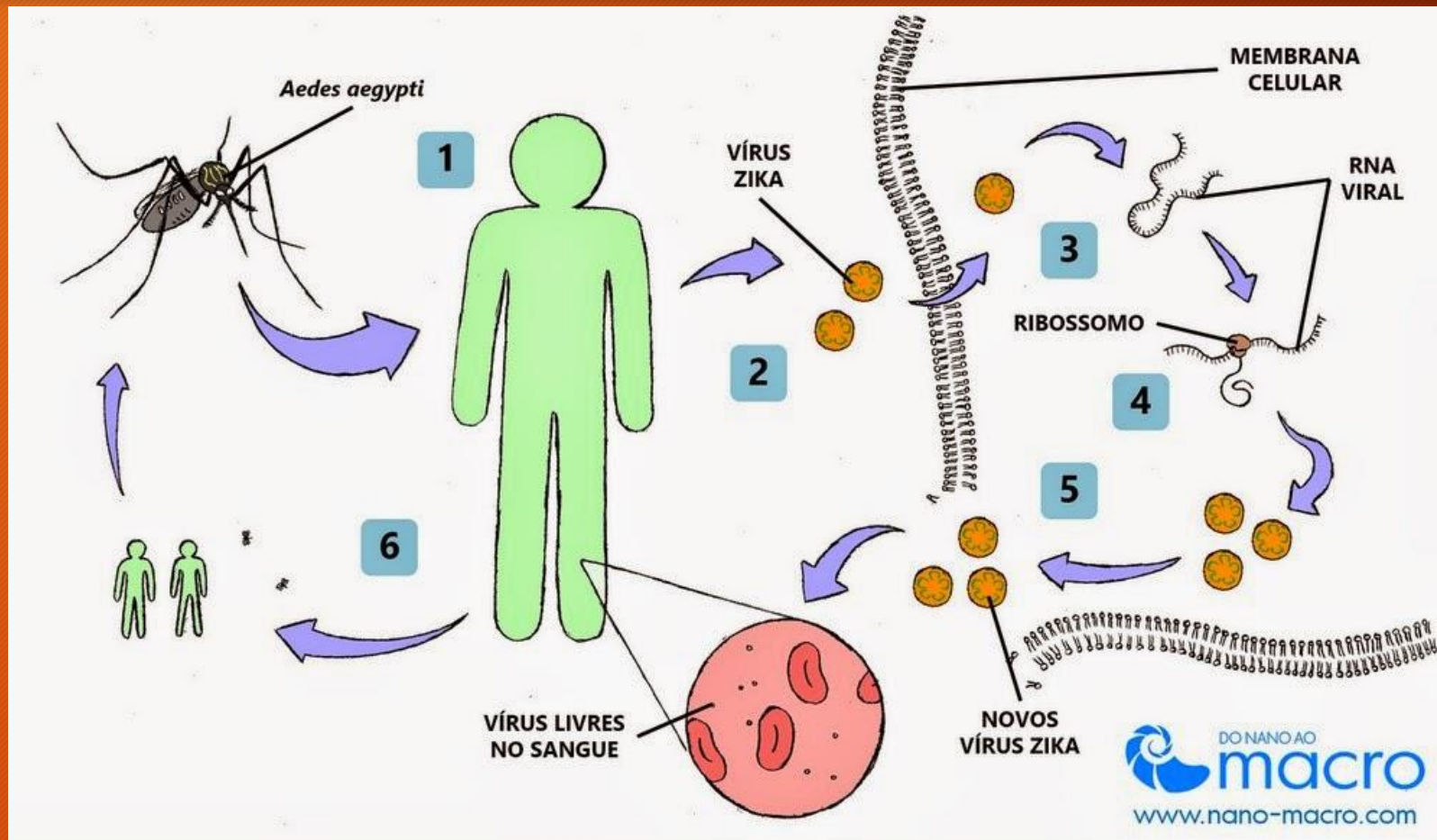
# *Zika virus*: ZIKV e evolução

- A linhagem Africana se subdividiu em dois grupos:
  - Linhagem Uganda (MR766), Senegal e República Central (de 1947 a 2001)
  - Linhagem Nigéria
- A linhagem Asiática/Americana (P6-740) isolada da Malásia, incluem ainda os isolados da Micronésia, Polinésia Francesa, Cambodja e mais recentemente as linhagens do Brasil, Haiti, Porto Rico, Guatemala e Suriname;



**Fig. 3.** Phylogenetic tree of the genus *Flavivirus* showing the position of Zika virus within the group of viruses vectored by *Aedes* spp. mosquitoes. Selected flavivirus sequences representing a 2757 nt portion of the polymerase (NS5) gene were aligned manually using the Se-*Al* application based on amino acid sequence alignments. A Neighbor-Joining tree was built based on this alignment using PAUP\* v4.0b package. A maximum likelihood (ML) tree was then inferred using PAUP\* based on the best-fit substitution model estimated from Modeltest version 3.06.19. The optimal ML tree was estimated using the appropriate model and a heuristic search with tree-bisection-reconstruction branch swapping and 1000 replicates, estimating variable parameters from the data, where necessary. Bootstrap replicates were calculated for each dataset under the same models mentioned above. The scale shows 20% nucleotide sequence divergence.

# Zika virus: ciclo enzoótico ou salvático



# *Zika virus*: Biologia molecular de ZIKV e interação com o hospedeiro

- Os principais fatores de infecção de flavivirus são:

## **Fatores pro virais**

- ATPase vacuolar
- Proteínas requeridas para tradução em retículo endoplasmático

# *Zika virus*: infecção e diversos resultados

- Febre
- Cefaléia
- Mialgias
- Artralgias
- exantemas
- Dor e avermelhidão ocular
- Microcefalia
- Síndrome de Guillain-Barré (SGB)



# Zika virus: infecção e diversos resultados



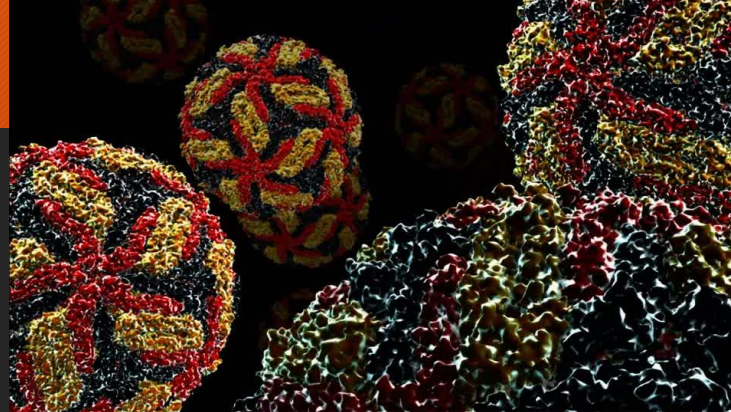
- Microcefalia
- O tamanho da cabeça é definido pela circunferência occipito frontal, medindo geralmente 31,9 cm para meninos e 31,5 cm para meninas (Ministério da Saúde, 2016);
- A redução do tamanho a valores menores dos citados, de acordó com cada sexo, indica microcéfalia, que pode ser moderada, mediana ou severa;
- A relação do ZIKV com a microcefalia foi em outubro de 2015 e confirmada pelo Ministério da Saúde em novembro de 2015, sendo confirmada a relação em artigos publicados posteriormente, os quais identificaram os vírus nos tecidos nervosos do encéfalo de um bebê microcéfalo abotado (Mlakar et al., 2016).



# *Zika vírus*: Características clínicas

- As vias de transmissão do vírus em humanos incluem: relações sexuais, placenta, leite materno, sendo transfusões e transplantes ainda como formas indicativas de transmissão;
- As formas de controle de disseminação do vírus são: redução dos mosquitos transmissores e melhorias em saneamento básico

# *Oeste do Nilo virus*



- CONTEÚDOS:
  - História e Distribuição Global
  - Diversidade
  - Características clínicas de infecção



FLAVIVIRUS

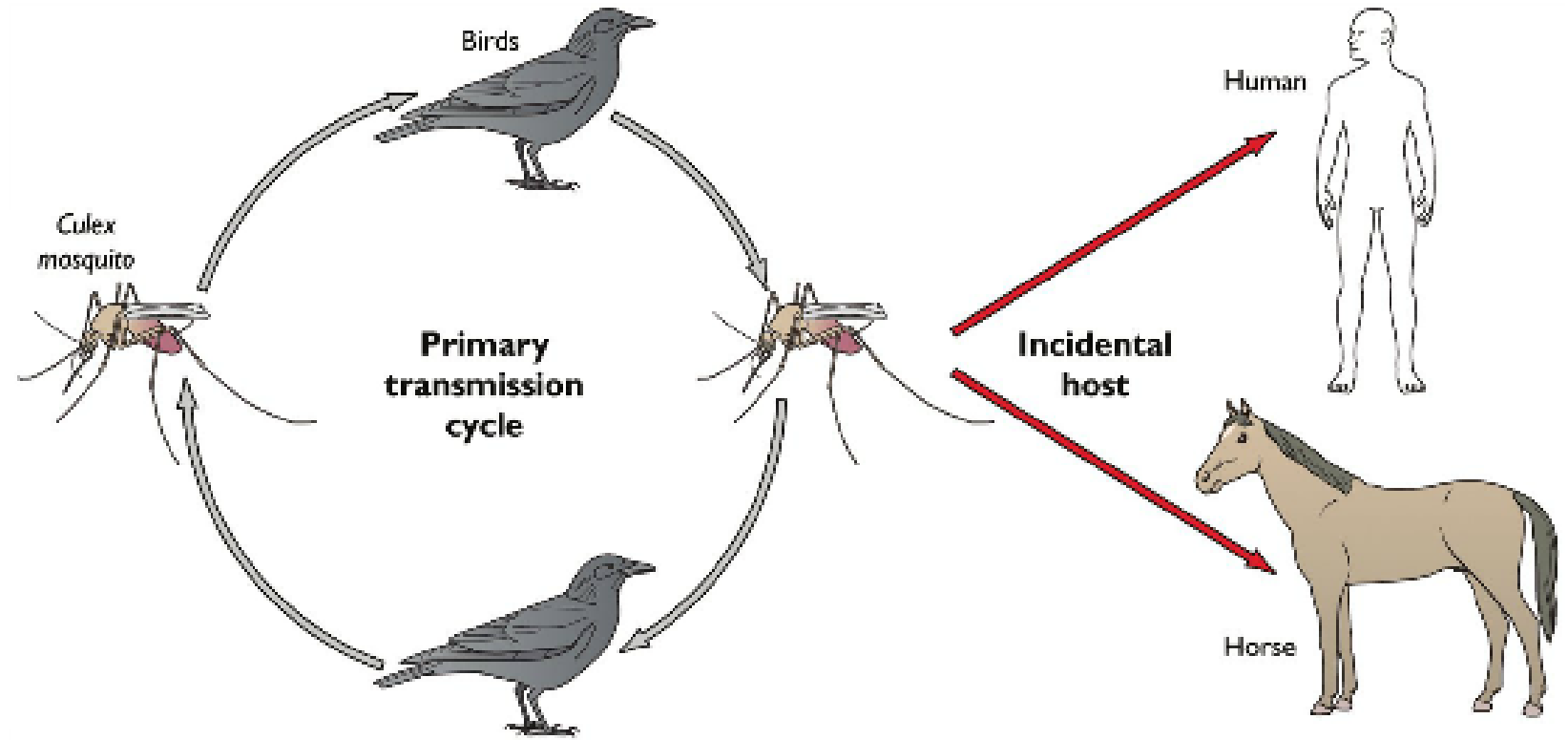


# *Vírus do Oeste do Nilo*: Distribuição Global

- Vírus do Oeste do Nilo (WNV) Isolado pela primeira vez no Oeste do Nilo, Uganda, 1937, em uma mulher com doença febril;
- O vírus periodicamente causa surtos de infecção na África, Ásia e Austrália;
- Dispersão do vírus é facilitada pelo mosquito *Culex* sp. através de pássaros, cavalos e humanos levando a casos de surtos no Leste Europeu, Estados Unidos (EUA), Caribe, México e América do Sul, chegando a 36.500 casos entre 1990 e 2012 com 1.500 óbitos nos EUA;

# Vírus do Oeste do Nilo: Distribuição Global

**FIGURE 26.7. Transmission cycle of West Nile virus (WNV).** WNV is maintained in nature in an enzootic transmission cycle between mosquitoes and birds. Many vertebrate species, including humans, may also be infected as “dead-end” hosts for WNV. The resulting transient low-level viremia in mammalian hosts does not support sufficient infection of the mosquito vector to continue the transmission cycle.



## Vetores

- Mosquitos Culex sp
- Transmitem o vírus entre aves, e de aves para mamíferos



## Hospedeiros acidentais

- Raramente transmitem o vírus.
- Os equinos são muito susceptíveis.
- Outros mamíferos e aves domésticas podem ser infectados e adoecer.

## Ciclo natural

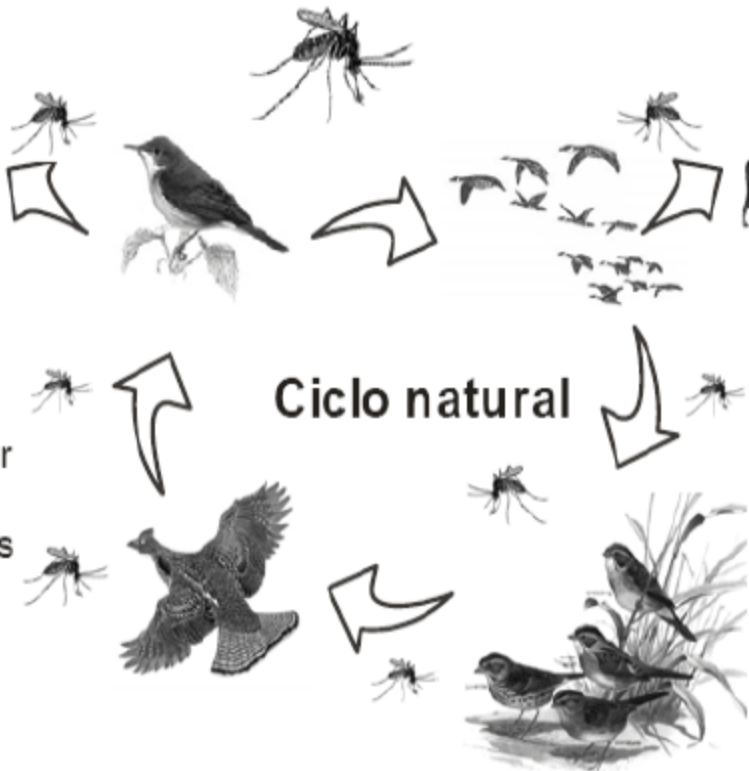
## Hospedeiros naturais

- Várias espécies de pássaros e outras aves.
- Os corvídeos e passeriformes são muito susceptíveis.
- Algumas espécies desenvolvem infecção subclínica.



## Hospedeiros acidentais

- A infecção pode cursar com febre e encefalite.
- Não transmitem o vírus por mosquitos.



[https://www.google.com.br/imgres?imgurl=http%3A%2F%2Fwww.scielo.br%2Fimg%2Fvistas%2Fcr%2Fv39n2%2Fa48fig01.gif&imgrefurl=http%3A%2F%2Fwww.scielo.br%2Fscielo.php%3Fscript%3Dsci\\_arttext%26pid%3DS0103-84782009000200048&docid=iYzBbg2qMnt0kM&tbnid=FQU\\_lb1OGBCOeM%3A&vet=1&w=840&h=721&bih=497&biw=1093&q=ciclo%20epid%C3%AAmico%20de%20Encefalite%20japonesa&ved=0ahUKEwivsoLZhszSAhVDxpAKHR6XChcQMwgckAAwAA&iact=mrc&uact=8#h=721&imgcr=FQU\\_lb1OGBCOeM:&vet=1&w=840](https://www.google.com.br/imgres?imgurl=http%3A%2F%2Fwww.scielo.br%2Fimg%2Fvistas%2Fcr%2Fv39n2%2Fa48fig01.gif&imgrefurl=http%3A%2F%2Fwww.scielo.br%2Fscielo.php%3Fscript%3Dsci_arttext%26pid%3DS0103-84782009000200048&docid=iYzBbg2qMnt0kM&tbnid=FQU_lb1OGBCOeM%3A&vet=1&w=840&h=721&bih=497&biw=1093&q=ciclo%20epid%C3%AAmico%20de%20Encefalite%20japonesa&ved=0ahUKEwivsoLZhszSAhVDxpAKHR6XChcQMwgckAAwAA&iact=mrc&uact=8#h=721&imgcr=FQU_lb1OGBCOeM:&vet=1&w=840)

Figura 1 - Ciclo natural do vírus do Nilo Ocidental em ciclos alternados de infecção em aves silvestres e mosquitos hematófagos e infecção ocasional de pessoas, aves e mamíferos silvestres e domésticos (hospedeiros acidentais).

# Vírus do Oeste do Nilo: Características clínicas

- O WNV não apresenta sintomas clínicos significativos em 80% das amostras sorológicas;
- Quando há sintomatologia:
  - **Febre baixa autolimitada conhecida como febre do Oeste do Nilo, seguida de:**

Mialgia e artralgia

fatiga

Complicações  
gastrointestinais

febre

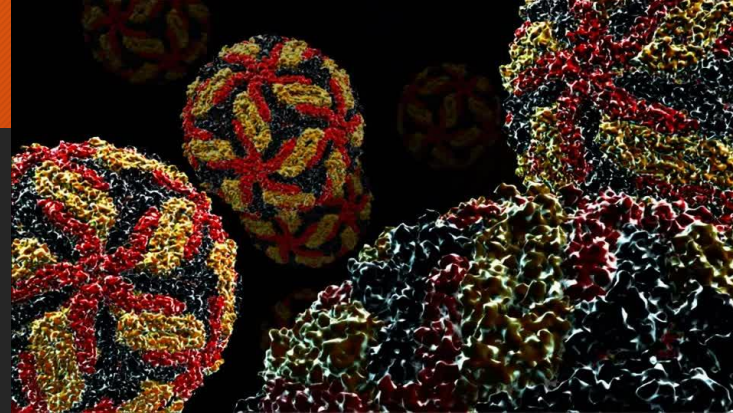
cefaléia

- **Podem ocorrer formas neuroinvasivas: flacidez e paralisia, meningite e encefalite**

# *Vírus do Oeste do Nilo*: Características clínicas

- As vias de transmissão do vírus em humanos incluem: transfusões, transplantes, placenta e leite materno;
- As formas de controle de disseminação do vírus são semelhantes às do ZIKV: redução dos mosquitos transmissores;

# *Vírus da Encefalite Japonesa*



- CONTEÚDOS:
  - História e Distribuição Global
  - Diversidade
  - Características clínicas de infecção



**F  
L  
A  
V  
I  
V  
I  
R  
U  
S**





# *Vírus da Encefalite Japonesa*: Distribuição Global

- Vírus da Encefalite Japonesa (JEV) foi descrito pela primeira vez no Japão em 1870, e isolado em 1935 em Tóquio;
- A disseminação ocorre inicialmente em pássaros aquáticos e os mosquitos *Culex*, podendo ocorrer em humanos como hospedeiros finais;

## Japanese encephalitis, countries or areas at risk\*

\* Based on 2012 data



The boundaries and names shown and the designations used on this map do not imply the expression of any opinion whatsoever on the part of the World Health Organization concerning the legal status of any country, territory, city or area or of its authorities, or concerning the delimitation of its frontiers or boundaries. Dotted and dashed lines on maps represent approximate border lines for which there may not yet be full agreement.

Data Source: World Health Organization/CDC  
Map Production: Public Health Information  
and Geographic Information Systems (GIS)  
World Health Organization



© WHO 2012. All rights reserved

# *Vírus da Encefalite Japonesa: Características clínicas*

- Em sua maior parte assintomático, entretanto, quando apresentam sintomas, estas podem ser:

Encefalite

Meningite asséptica

apreensão

Febre suave

Paralisia flácida (pólio)

- Além de dor de cabeça, febre, problemas respiratórios e outros sintomas comuns à gripe;

# Vírus da Encefalite Japonesa: Características clínicas

- Em crianças ocorrem aumento da possibilidade de invasão ao tecido nervoso, comprometendo o sistema nervoso central;
- Alguns sintomas da JEV no sistema nervoso central
  - Rigidez da nuca;
  - Fotofobia;
  - Alteração do status mental
  - Tremor e ridez mandibular e hipertonia (*Parkinson's disease*)



# Diagnostico diferencial das encefalites equinas



*A condição patológica associada com o sistema nervoso equino pode ser classificado segundo:*

Agente etiológico envolvido: Vírus, Bactérias, Fungos, Parasitos etc

Lesão anatômica envolvida:

Cérebro: Intoxicações por plantas/ Mycotoxinas

◆ Tronco cerebral e/ou medula espinal: Arboviroses, Raiva, Herpes vírus, Mieloencefalopatia protozoária

◆ Neuromuscular: Tétano, Botulismo



*Dentre os agentes etiológicos virais responsáveis de causar encefalites, o maior grupo*

**ARBOVIRUS**

**Alfavirus, Flavivirus (Bunyavirus)**

## ENCEFALOMIELTE EQUINA POR ARBOVIRUS

A encefalomielite equina por arbovirus é considerada uma das mais graves.  
A Organização Internacional de Epizootias (OIE) mantém esta enfermidade em sua lista de doenças de importância socioeconômica.



QUE SÃO OS ARBOVIRUS?



VIRUS TRANSMITIDOS POR ARTROPODES : Neste caso mosquitos do gênero *Aedes* e *Culex spp*

*Temos três agentes etiológicos responsáveis da encefalomielite equina atualmente no Brasil*

- 1-Virus da Encefalomielite Equina do Leste (EEEV)
- 2-Virus da Encefalomielite Equina do Oeste (WEEV)
- 3-Virus West Nile Fever (Febre do Nilo) (WNV)



# Distribuição na América do Sul



Encefalomielites EEEV

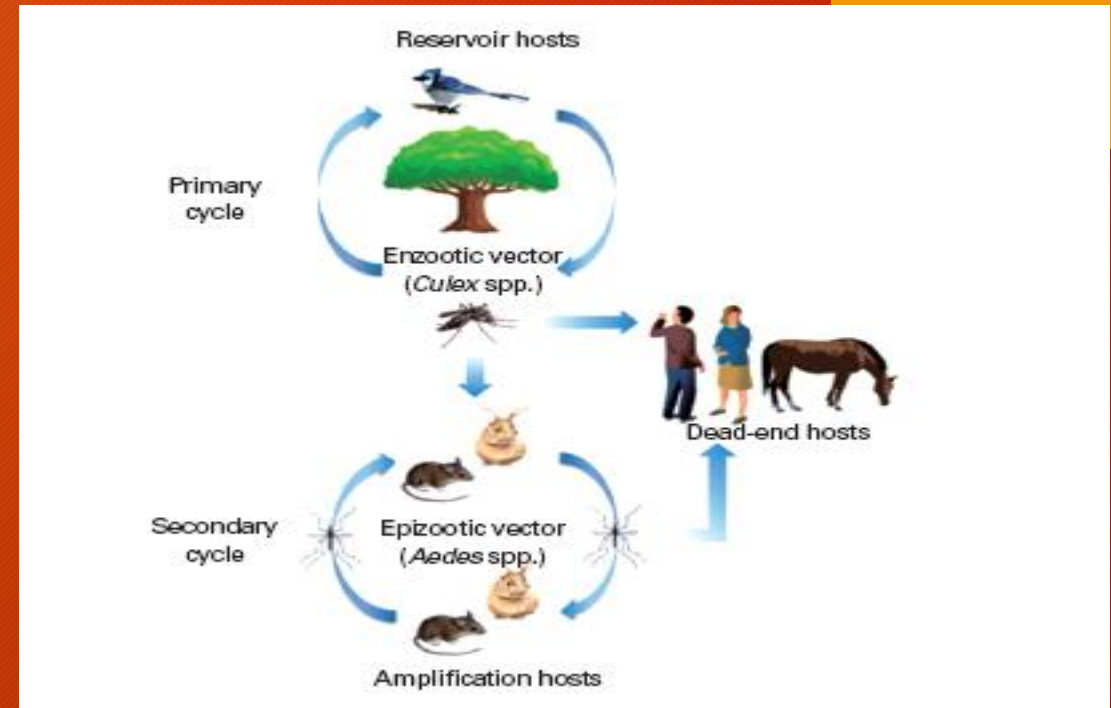
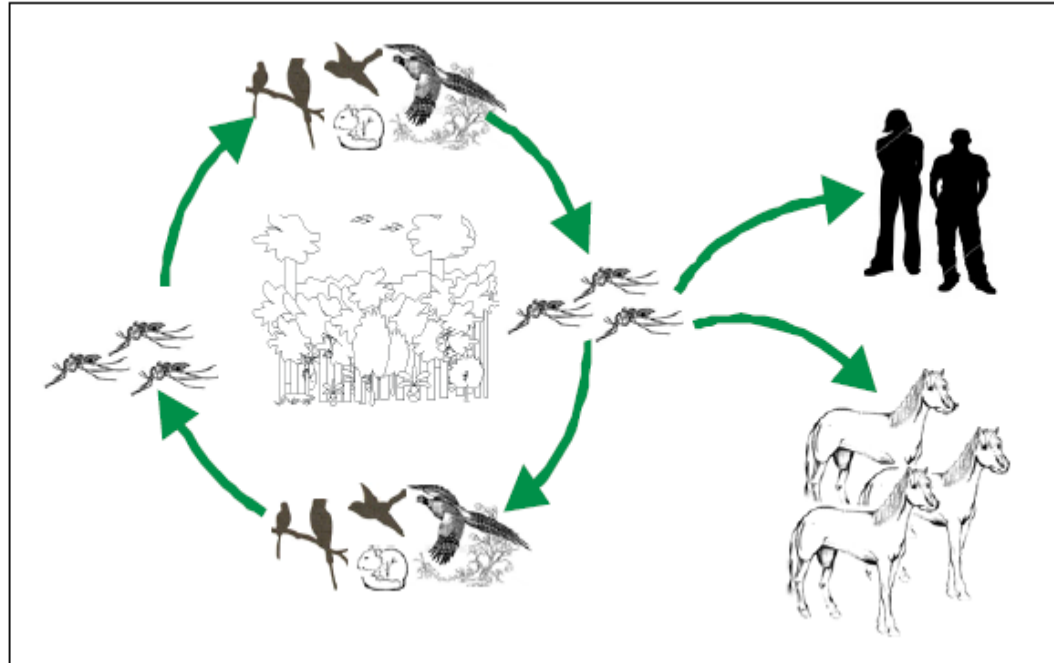


Virus West Nile



# Transmissão

Alfavírus



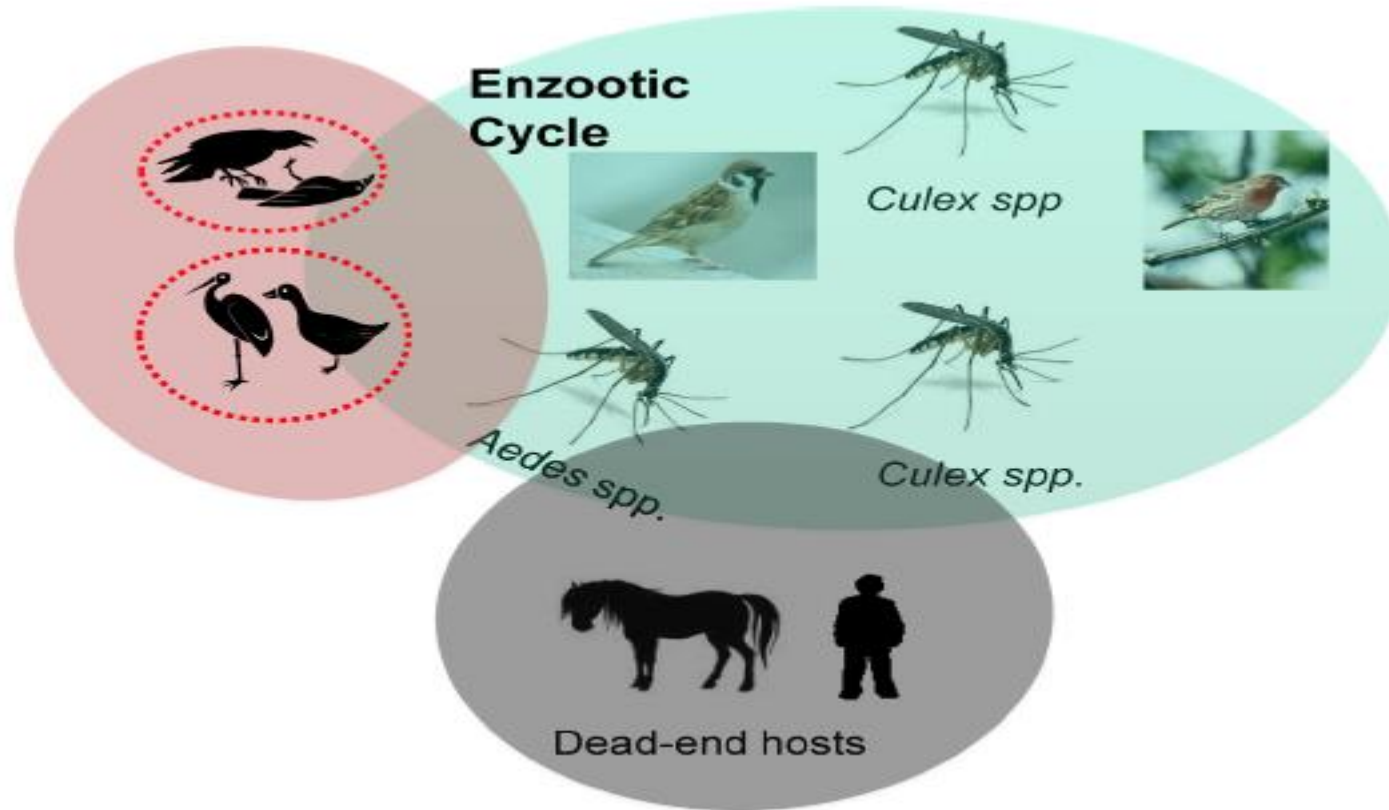
***Vírus da Encefalomielite Equina do Leste*** ***Vírus da Encefalomielite Equina do Oeste***

Veterinary World, EISSN: 2231-0916. Available at [www.veterinaryworld.org/Vol.10/December-2017/4.pdf](http://www.veterinaryworld.org/Vol.10/December-2017/4.pdf)

*Rev Panam Salud Publica/Pan Am J Public Health* 6(2), 1999

# Transmissão

Nile



Flavivirus

## Desafio no diagnóstico clínico das Encefalites Equinas: Sintomas similares

**TABLE 2: Common and important clinical signs of mosquito-borne arboviral diseases in horses**

Clinical sign	Virus							
	WNV <sup>1</sup>	JEV <sup>2</sup>	MVEV <sup>3</sup>	EEV <sup>4</sup>	WEEV <sup>4</sup>	VEEV <sup>5</sup>	RRV <sup>6</sup>	Getah <sup>7</sup>
Pyrexia	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Gait abnormalities/ataxia	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	
Paresis	✓	✓	✓	✓	✓	✓		
Paralysis	✓	✓	✓	✓	✓	✓		
Hyperexcitability		✓		✓	✓	✓		
Impaired vision/blindness	✓	✓		✓		✓		
Seizures	✓			✓		✓		
Dromomania/circling		✓	✓					
Muscle fasciculations	✓	✓	✓					
Inability to swallow		✓				✓		
Head pressing				✓		✓		
Colic-like signs	✓		✓					
Stiffness							✓	✓
Oedema							✓	✓
Lymphadenopathy							✓	✓
Flaccid lips/tongue protrusion		✓		✓				
Urticaria/skin eruptions								✓
Hypersensitivity	✓							
Cataplexy/narcolepsy	✓							
Cranial nerve deficits	✓							
Neck rigidity		✓						
Radial paralysis		✓						
Profuse sweating		✓						
Teeth grinding				✓				
Low head carriage				✓				
Drooping ears				✓				
Swollen eyelids				✓				

<sup>1</sup>Reference [128]. <sup>2</sup>References [128–131]. <sup>3</sup>Reference [49]. <sup>4</sup>Reference [17]. <sup>5</sup>References [17,132,133]. <sup>6</sup>Reference [134]. <sup>7</sup>Reference [110].

# Sintomas

Os equinos acometidos pela encefalomielite equina apresentam sintomas difusos que podem ser confundidos com outras doenças, o que dificulta o diagnóstico inicial. Os principais sinais clínicos são andar em círculos, pressionar a cabeça contra objetos, ataxia, falta de coordenação motora e mudanças comportamentais.

Periodo de incubación 1,5 - 3,5 días

