



**UNIVERSIDADE FEDERAL DA
BAHIA**

FACULDADE DE MEDICINA DA BAHIA

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM
CIÊNCIAS DA SAÚDE



Nos metadados devem constar os títulos em inglês e português:

Dispersão, prevalência e dinâmica da transmissão do vírus Zika, de 1947 a 2018

Dispersion, prevalence and dynamics of Zika virus transmission from 1947 to 2018

Dispersão, prevalência e dinâmica da transmissão do vírus Zika, de 1947 a 2018

Palavras-chave em inglês e português

Português (palavras-chave): ZIKA; VÍRUS ZIKA; FLAVIVÍRUS, EPIDEMIA, NS1

Inglês (keywords): ZIKA; VÍRUS ZIKA; FLAVIVÍRUS, EPIDEMIC, NS1

Gilmara de Souza Sampaio

Tese de Doutorado

Salvador (Bahia), 2019

I. RESUMO

Introdução: O vírus Zika é um flavivírus pertencente à família Flaviviridae, transmitido por mosquitos *Aedes*. Sua circulação ficou restrita aos continentes africano e asiático por seis décadas, onde causou pequenos surtos com apresentações clínicas leves, semelhantes à dengue. Depois de migrar para o Pacífico e para as Américas, a infecção pelo vírus Zika tornou-se notável e causou grandes epidemias com manifestações clínicas florescentes, o que exigiu uma melhor compreensão das mudanças ocorridas durante o tempo. **Objetivo:** descrever a dinâmica de ocorrência do vírus Zika durante os anos de 1947 a 2018 e analisar sua prevalência na região metropolitana de Salvador/Bahia durante e até após dois anos da fase epidêmica. **Métodos.** Esta tese é dividida em três capítulos, o primeiro apresenta uma revisão de literatura com foco nas evidências de transmissão e dispersão do vírus Zika no período de 1947 a 2018; o segundo capítulo é uma análise da prevalência entre várias populações na região metropolitana de Salvador/Bahia/Brasil e uma análise retrospectiva em soros criopreservados de uma população infectada pelo HIV dentro desta região. O terceiro capítulo apresenta os resultados de uma nova sorologia para o vírus Zika de três subpopulações, vista no capítulo anterior, realizadas 1,5 a 2 anos após a epidemia. **Resultados.** Desde sua primeira identificação, em 1947, na região da floresta da Zika, em Uganda, o vírus migrou para o continente asiático, onde causou manifestações clínicas brandas semelhantes às da dengue. Sessenta anos depois, ao chegar às ilhas do Pacífico, o vírus Zika tornou-se mais agressivo e se espalhou rapidamente entre as populações locais, que atingiram altas taxas de prevalência, como o Mali (52%) e ilhas Yap (73%). Além disso, notou-se que o vírus Zika causava consequências clínicas devastadoras, provavelmente devido a mutações genéticas ocorridas entre 2000 e 2005. Em seguida, em 2013, o Zika chegou às Américas, incluindo a região metropolitana de Salvador, onde foi registrada uma prevalência de 63% entre a população examinada. Apesar de não existirem grandes fatores de risco para a contaminação pela doença, foi verificada uma maior prevalência entre as pessoas de estratos socioeconômicos inferiores. Dois anos após o pico da epidemia, os mesmos indivíduos foram reavaliados. Foi verificada queda significativa nos níveis de anticorpos, com até um terço desses indivíduos apresentando sorologia negativa, sem soroconversão.

Conclusão: A expansão do vírus Zika teve duas fases. A primeira apresentou expansão lenta, sem agressividade clínica, e a segunda teve rápida expansão, com graves consequências clínicas, como a microcefalia, provavelmente resultado de mutações do vírus. Após o auge da epidemia algumas regiões, incluindo a região metropolitana de Salvador, atingiram alta prevalência na população e tiveram o ciclo de transmissão bloqueado. Os níveis de anticorpos

registrados nesta área diminuíram significativamente após dois anos e as consequências dessa redução ainda são desconhecidas.

Palavras-chave: ZIKA; VÍRUS ZIKA; FLAVIVÍRUS, EPIDEMIA, NS1

Palavras-chave em inglês e português

Português (palavras-chave): ZIKA; VÍRUS ZIKA; FLAVIVÍRUS, EPIDEMIA, NS1

Inglês (keywords): ZIKA; VÍRUS ZIKA; FLAVIVÍRUS, EPIDEMIC, NS1

Figura 1. Cronologia da expansão do vírus Zika e das medidas adotadas pelas autoridades de saúde: A) marcos durante a expansão do vírus até 2015; B) medidas adotadas pelas autoridades de saúde (Ministério da Saúde, OPAS e OMS) a partir do aumento do número de casos de microcefalia e Síndrome de Guillain-Barré no Brasil.

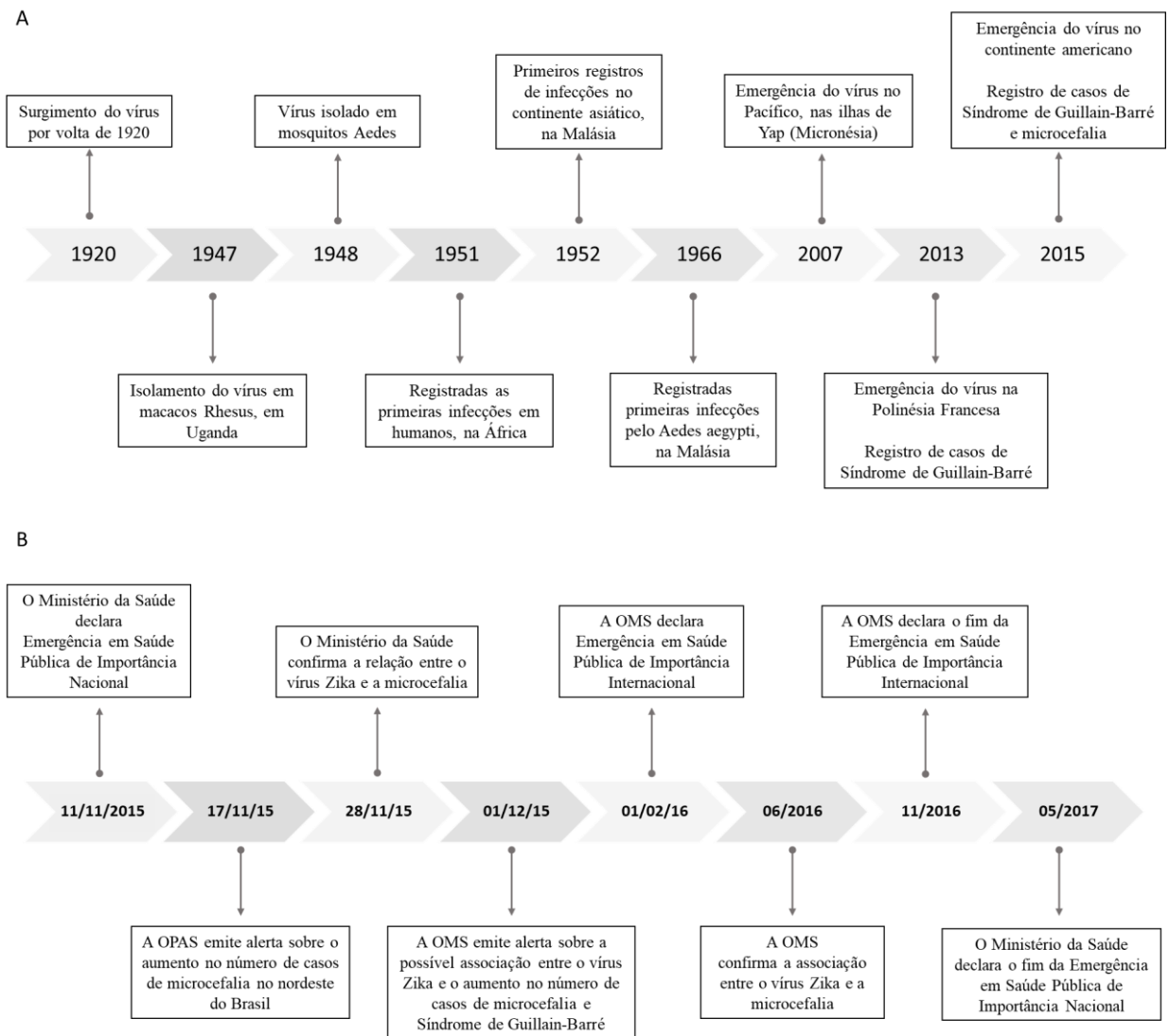


Figura 2. Países ou territórios que registraram a circulação do vírus Zika entre os anos de 1947 a 2018, separados por continente e década de ocorrência

Continente/região/ano	País ou território	Tipo de teste utilizado
Década de 1940		
África		
1947	Uganda ²²	IV
1948	Uganda ²³	IV
Década de 1950		
África		

Continentes/região/ano	País ou território	Tipo de teste utilizado
1951	Nigéria ²⁵	TPR
1952	Uganda ²⁶	NT
1952	Tanzânia ²⁶	NT
1953	Nigéria ²⁸	NT
1954	Chade ³¹	NT
1954	Congo ³¹	NT
1954	Egito ²⁷	NT
1955	Nigéria ²⁵	TPR
1957	Moçambique ³⁰	NT
1958	Uganda ²⁹	IV
Ásia		
1952	Índia ³²	NT
1953	Malásia ²⁷	NT
1954	Vietnã ³³	NT
1958	Filipinas ³⁴	NT
Década de 1960		
África		
1960	Angola ⁴¹	HI
1961–1962	Rep. Centro Africana ⁴²	HI
1961–1964	Etiópia ⁴⁹	HI
1962	Senegal ⁴⁴	HI
1963–1964	Rep. Centro Africana ¹²⁵	HI
1963–1964	Burkina Faso ⁴⁰	HI
1963–1965	Costa do Marfim ¹²⁶	HI
1963–1965	Guiné-Bissau ⁴⁵	HI
1964–1966	Togo ⁴⁰	HI
1964–1966	Camarões ⁴³	HI
1964–1967	Mali ⁴⁰	HI
1965	Níger ⁴⁰	HI
1967	Libéria ⁴⁰	HI
1967	Benin ⁴⁰	HI
1967	Gabão ⁴⁰	HI
1966–1967	Uganda ³⁹	HI
1966–1967	Quênia ⁵⁰	HI
1966–1967	Somália ³⁹	HI
1966–1967	Marrocos ⁴⁰	HI
1967–1969	Uganda ³⁹	HI
1968	Quênia ¹²⁷	HI
1969	Nigéria ¹²⁸	NT

Continente/região/ano	País ou território	Tipo de teste utilizado
Ásia		
1969	Malásia ³⁸	IV
1969–1983	Indonésia ^{129,130}	HI
1969–1983	Paquistão ¹³¹	FC
Década de 1970		
África		
1972	Serra Leoa ¹³²	HI
1970-1972	Nigéria ^{53,128,133,134}	NT, FC, HI
1971–1972	Angola ¹³⁵	HI
1972 e 1975	Senegal ⁴⁶	HI
1976	Sudão ¹³⁶	NT, HI
1979	República Centro Africana ¹³⁷	HI
Ásia		
1970-1979	Indonésia ^{129,130}	HI
1970-1979	Paquistão ¹³¹	FC
Década de 1980		
África		
1980	Nigéria ¹³⁸	HI
1984	Uganda ¹³⁹	HI
1988	Senegal ⁴⁷	ELISA
Ásia		
1980-1983	Indonésia ^{129,130}	HI
1980-1983	Paquistão ¹³¹	FC
Década de 1990		
África		
1990-1991	Senegal ⁴⁷	ELISA
1991-1992	Djibouti ¹⁴⁰	ELISA
1999	Costa do Marfim ⁴⁸	ELISA
Ásia		
1996–1997	Malásia ¹⁴¹	NT
Década de 2000		
Oceania		
2007	Yap, Micronésia ³	ELISA, RT-PCR
África		
2008	Senegal ⁵⁴	NT, FC, HI
Década de 2010		
Oceania		
2013–2014	Ilha de Páscoa ⁶²	RT-PCR

Continente/região/ano	País ou território	Tipo de teste utilizado
2013–2014	Ilhas Cook ⁶³	ELISA, RT-PCR
2013–2014	Nova Caledônia ⁶⁴	RT-PCR
2011–2014	Polinésia Francesa ^{4,5,59}	ELISA
2015	Fiji ⁶¹	RT-PCR
2015	Samoa ⁶¹	RT-PCR
África		
2010	Camarões ¹⁴²	FC, HI
2014	Zâmbia ^{143,144}	ELISA
2015	Cabo Verde ¹⁴⁵	ELISA, RT-PCR
Ásia		
2010–2015	Camboja ⁶⁵	PCR
2010–2015	Indonésia ^{66,67}	RT-PCR, PCR
2010–2015	Malásia ⁶⁸	ELISA, PCR
2010–2015	Filipinas ⁶⁹	ELISA, RT-PCR
2010–2015	Maldivas ⁷⁰	RT-PCR
2012–2014	Tailândia ^{71,72}	RT-PCR
América do Norte		
2015-2017	México ^{21,146}	ELISA, RT-PCR
2016-2017	Estados Unidos ^{21,147}	NT, ELISA, RT-PCR
América Central e Caribe		
2014-2016	Haiti ^{21,148}	RT-PCR
2015-2016	Guiana ²¹	
2015-2016	Martinica ^{21,149}	RT-PCR
2015-2017	Barbados ^{21,150}	RT-PCR
2015-2017	Curaçao ²¹	
2015-2017	El Salvador ²¹	
2015-2017	Guatemala ²¹	
2015-2017	Panamá ^{21,151}	ELISA, RT-PCR
2015-2017	Guiana Francesa ²¹	
2015-2017	Honduras ²¹	ELISA, RT-PCR
2015-2017	Porto Rico ^{21,152}	ELISA, RT-PCR
2015-2017	Suriname ^{21,153}	RT-PCR
2016	Antígua e Barbuda ²¹	
2016	Dominica ^{21,154}	RT-PCR
2016	Guiné-Bissau ²¹	
2016	Montserrat ²¹	
2016-2017	Anguila ²¹	
2016-2017	Aruba ²¹	

Continentes/região/ano	País ou território	Tipo de teste utilizado
2016	Bahamas ²¹	
2016-2017	Belize ²¹	
2016-2017	Bonaire, Santo Eustáquio e Saba ²¹	
2016-2017	Costa Rica ²¹	
2016-2017	Cuba ²¹	
2016-2017	Granada ²¹	
2016-2017	Guadalupe ^{21,155}	RT-PCR
2016-2017	Ilhas Cayman ²¹	
2016-2017	Ilhas Virgens (US) ²¹	
2016	Ilhas Virgens (UK) ²¹	
2016-2017	Jamaica ²¹	
2016-2017	Nicarágua ^{21,156}	RT-PCR
2016-2017	República Dominicana ^{21,157}	ELISA, RT-PCR
2016-2017	San Martin ²¹	
2016-2017	San Martin (parte holandesa) ²¹	
2016	Santa Lúcia ²¹	
2016	São Bartolomeu ²¹	
2016-2017	São Cristóvão e Nevis ²¹	
2016	São Vicente e Granadinas ²¹	
2016-2017	Trindade e Tobago ²¹	
2016-2017	Ilhas Turcas e Caicos ²¹	
América do Sul		
2015-2017	Brasil ^{21,73-75}	RT-PCR
2015-2017	Colômbia ^{21,158}	RT-PCR
2015-2017	Venezuela ^{52,106}	RT-PCR
2016-2017	Argentina ²¹	
2016	Bolívia ^{21,159}	NT, ELISA
2016-2017	Equador ^{21,160}	RT-PCR
2015-2017	Paraguai ²¹	
2016-2017	Peru ^{21,161}	RT-PCR

Notas:

NT - Teste de neutralização viral para detecção de anticorpos.

ELISA - ensaio imunoenzimático.

TC - Teste de fixação de complemento.

HI - Teste de inibição da hemaglutinação.

TPR - Teste de proteção intracerebral em ratos.

IV - Isolamento viral.

RT-PCR - Reação de transcriptase reversa seguida de reação em cadeia de polimerase.

PCR - Reação em cadeia de polimerase.

Tabela 1. Soroprevalência do vírus Zika em humanos de acordo com o país atingido e o período da infecção, 1947-2016

Período	País/referência	Tipo de teste utilizado	Nº de casos	Nº total	Soroprevalência (%)
		MPT, NT,			
1947-1984 ^a	Uganda ^{23,26,39,127,139}	HI	56	798	7
1947-1952	Tanzânia ²⁶	MPT	6	36	17
1951-1975 ^b	Nigéria ^{25,28,40,53,128,132,138}	NT,MPT,HI	1.090	3.018	36
1952	Índia ²⁷	NT	33	196	17
1953	Filipinas ³⁴	NT	19	53	36
1953, 1954	Malásia ^{27,33}	NT	90	179	50
1954	Tailândia ³³	NT	8	50	16
1954	Vietnã ³³	NT	2	50	4
1954	Egito ²⁷	NT	1	180	1
1957	Moçambique ³⁰	NT	10	149	7
1960-1972 ^c	Angola ^{41,135}	HI	202	5.082	4
1961-1979 ^d	República Centro Africana ^{42,125}	HI	186	1.177	16
1961-1964	Etiópia ⁴⁹	HI	48	1.316	4
1962-1990 ^e	Senegal ^{44,46,47}	HI, ELISA	203	1.292	16
1963,1964	Burkina Faso ⁴⁰	HI	1.005	1.896	53
1963-1999 ^f	Costa do Marfim ^{48,126}	HI, ELISA	393	906	43
1964,1965	Guiné Bissau ⁴⁵	HI	122	1.054	12
1964-1966	Togo ⁴⁰	HI	401	1.294	31
1964-2010 ^g	Camarões ^{43,142}	HI, FC	626	3.714	17
1964-1967	Mali ⁴⁰	HI	1.232	2.369	52
1965	Níger ⁴⁰	HI	55	308	18
1966	Somália ³⁹	HI	3	242	1
1966-1968	Quênia ^{50,127}	HI	509	3.134	16
1967	Benin ⁴⁰	HI	108	244	44
1967	Gabão ⁴⁰	HI	50	717	7
1972	Serra Leoa ¹³²	HI	62	899	7
1983	Paquistão ¹³¹	FC	1	43	2
1983	Indonésia ^{129,130}	HI	9	71	13
2007	Yap ³	ELISA	414	557	74
2011-2013 ^h	Polinésia Francesa ⁵⁹	ELISA	319	1.069	30
2014	Zâmbia ¹⁴⁴	ELISA	217	3.625	6
2015-2016	Brasil ¹²³	ELISA, PRNT	401	633	63

Notas:

^a 1947-1952, 1966, 1967, 1984

^b 1951-1952, 1955, 1965, 1966, 1967, 1969-1971, 1971-1975, 1972

^c 1960,1971,1972

^d 1961,1962,1963,1964,1979

^e 1962,1988,1990

^f 1963-1965,1999

^g 1964-1966,2010

^h 2011-2013,2014

NT - Teste de neutralização viral para detecção de anticorpos.

ELISA, ensaio imunoenzimático.

FC - Teste de fixação de complemento.

HI - Teste de inibição da hemaglutinação.

TPR - Teste de proteção intracerebral em ratos.

Figura 3. Expansão geográfica e temporal do vírus Zika. A) países ou territórios que registraram a circulação do vírus até a década de 50; B) países ou territórios que registraram a circulação do vírus durante as décadas de 60, 70, 80 e 90; C) países ou territórios com registro de circulação do vírus na década de 2000, no círculo destacado encontram-se ilhas do pacífico e; D) todos os países e territórios que registraram a presença do vírus entre 2010 e janeiro de 2018

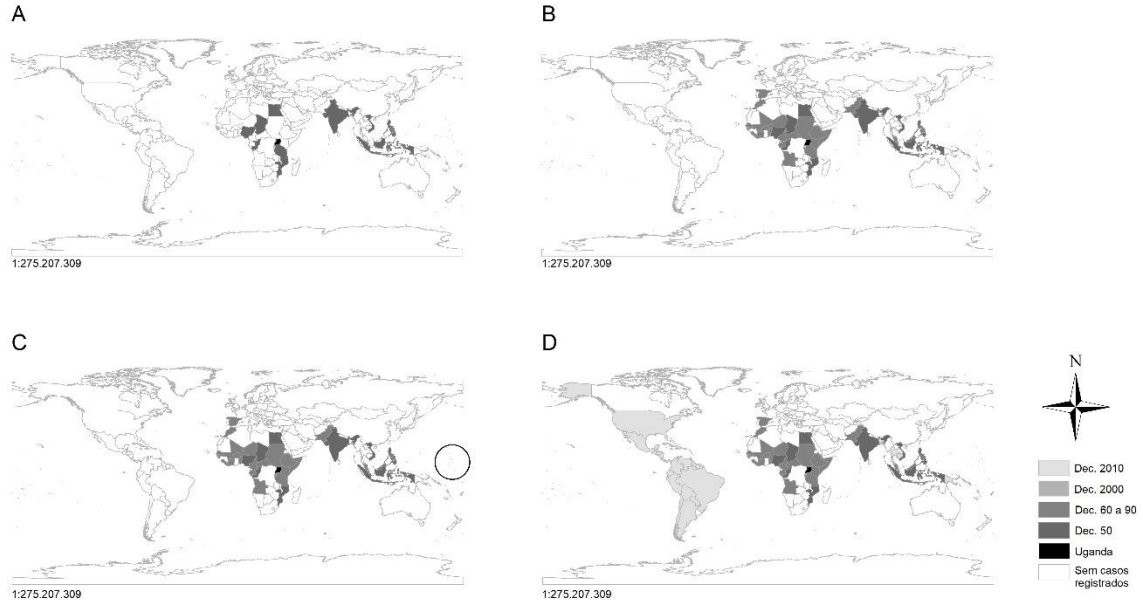
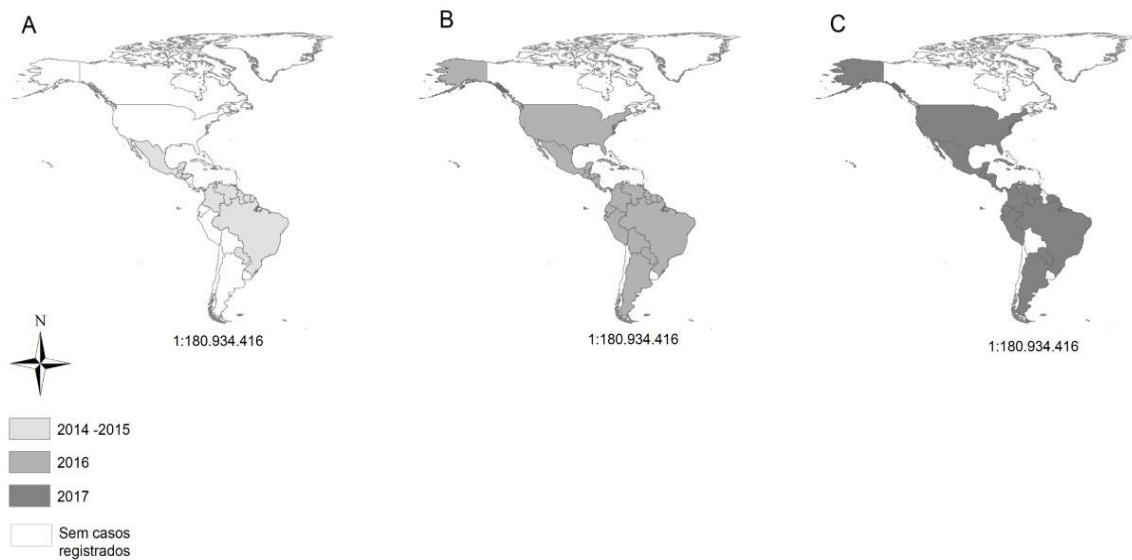


Figura 4. Expansão geográfica e temporal do vírus Zika nas Américas entre os anos de 2015 e 2017: A) países ou territórios que registraram a circulação do vírus entre os anos de 2014 e 2015; B) países ou territórios que registraram a circulação do vírus durante o ano de 2016; C) países ou territórios com registro de circulação do vírus em 2017



MANUSCRITO II: *“High Zika Virus Seroprevalence in Salvador, Northeastern Brazil limits the potential for further outbreaks”* *mBio*. 2017 Nov-Dec; 8(6): e01390-17

