



CENTRO UNIVERSITÁRIO DE BRASÍLIA
FACULDADE DE CIÊNCIAS DA EDUCAÇÃO E SAÚDE

JÉSSICA FARIAS ESTRELA

**ESTRUTURA E PATOGÊNESE DAS PRINCIPAIS ARBOVIROSES HUMANAS NO
BRASIL**

Trabalho de conclusão de curso apresentado em forma de artigo científico ao UniCEUB como requisito parcial para conclusão do curso de bacharelado em Biomedicina, sob orientação da Prof^a Maria Creuza do Espírito Santo Barros Ferreira.

Brasília

2017

Estrutura e Patogênese das Principais Arboviroses Humanas no Brasil

Jéssica Farias Estrela¹

Maria Creuza do Espírito Santos Barros Ferreira²

Resumo

As arboviroses são doenças causadas por vírus que necessitam de um vetor artrópode hematófago para causar a infecção. Os que causam doenças em humanos pertencem aos gêneros *Flavivirus*, *Alphavirus* e *Orthobunyavirus*. No Brasil, os vírus Zika, da Febre Amarela, Chikungunya, da Dengue, Mayaro e Oropouche foram responsáveis por diversas epidemias nos últimos anos e alguns ainda são endêmicos em certas regiões do país, ganhando assim, destaque na área da saúde. Esses arbovírus apresentam características semelhantes, como o genoma, estrutura do capsídeo viral, forma de entrada na célula hospedeira e manifestações clínicas iniciais, mas também possuem particularidades exclusivas, como a patogenia, que podem ajudar na diferenciação. O diagnóstico dessas doenças é difícil devido à semelhança nos sintomas e ainda não existe tratamento específico, sendo assim este trabalho tem como objetivo fazer uma revisão literária narrativa sobre a estrutura e patogênese desses vírus, visando contribuir para o desenvolvimento e melhora destes.

Palavras Chave: Arboviroses. Flavivirus. Alphavirus. Orthobunyavirus. Estrutura. Patogênese.

Structure and Pathogenesis of the Principal Human Arthropod-borne diseases in Brazil

Abstract

The arthropod-borne diseases are caused by viruses that require an hematophagous arthropod vector to cause infection. Those that cause diseases in humans belong to the genera *Flavivirus*, *Alphavirus* and *Orthobunyavirus*. In Brazil, the Zika, Yellow Fever, Chikungunya, Dengue, Mayaro and Oropouche virus have been responsible for several epidemics in recent years and some are still endemic in certain regions of the country, so they are of great concern. These virus have similar characteristics, such as the genome, viral capsid structure, entry form in the host cell and early clinical manifestations, but also have unique peculiarities, such as pathogenesis, which can help in differentiation. The diagnosis of these diseases is difficult due to the similarity in symptoms and there is no specific treatment, so this work aims to make a narrative literary review about the structure and pathogenesis of these viruses, in order to contribute to the development and improvement of these.

Key Words: Arthropod-borne diseases. Flavivirus. Alphavirus. Orthobunyavirus. Structure. Pathogenesis.

¹Graduanda do curso de Biomedicina do Centro Universitário de Brasília – UniCEUB.

²Doutora em Biologia Molecular, Mestre em Patologia Molecular, Biomédica e Docente do Centro Universitário de Brasília – UniCEUB.

1. Introdução

As arboviroses são doenças causadas por um grupo específico de vírus denominado arbovírus. O termo arbovírus vem das palavras em inglês *arthropod-borne* onde se utilizou a primeira sílaba destas acrescida da palavra vírus. Entende-se por arbovírus os vírus que infectam vertebrados por meio de artrópodes hematófagos. A infecção ocorre quando o hospedeiro vertebrado é picado pelo inseto portador do arbovírus no momento do repasto sanguíneo e a multiplicação viral ocorre nos tecidos do inseto no período de incubação extrínseca, que é o intervalo entre o momento da ingestão do sangue até o momento em que o artrópode pode transmitir o vírus (VASCONCELOS et al., 2009).

Atualmente, existem 4404 espécies de vírus, sendo estes distribuídos em 8 ordens, 122 famílias, 35 subfamílias e 735 gêneros. Os arbovírus estão inseridos na ordem *Bunyavirales* (nas famílias *Peribunyaviridae*, *Nairoviridae* e *Phenuiviridae*) e nas famílias *Flaviviridae* (no gênero *Flavivirus*) e *Togaviridae* (no gênero *Alphavirus*), que não são atribuídas a nenhuma ordem (ADAMS et al., 2017).

O Brasil é um país de grande extensão, de clima tropical e cheio de extensas florestas na Região Amazônica, no leste, sudeste e litoral sul, além de apresentar uma grande região Pantanal no centro-oeste, o Cerrado no planalto central e a Caatinga no interior nordestino (FIGUEIREDO, 2000). Combinando esse vasto ecossistema e o clima aos desmatamentos, urbanização desordenada e saneamento básico precário em diversas regiões, tem-se ambiente muito favorável para o desenvolvimento dos vetores, como os mosquitos dos gêneros *Aedes*, *Haemagogus*, *Culex* e *Culicoides*, e conseqüentemente, para disseminação dessas doenças (LOPES; NOZAWA; LINHARES, 2014; RUST, 2012).

Os arbovírus Zika (ZIKV), da Febre Amarela (YFV), da Dengue (DENV), Mayaro (MAYV), Chikungunya (CHIKV) e Oropouche (OROV) foram responsáveis por diversas epidemias nos últimos anos e alguns ainda são endêmicos em certas regiões do país e por isso são de grande importância dentro da área da saúde (BRASIL, 2015; 2016; 2017a; 2017b; DONALISIO; FREITAS; ZUBEN, 2017; FIGUEIREDO, 2015; REIS, 2015).

O DENV, conhecido há mais de três séculos, é a arbovirose de maior incidência no mundo (CHAVES et al., 2015; WHO, 2009; 2011). Causa regularmente epidemias em países tropicais e subtropicais ao redor do mundo, sendo a maioria países da África, Ásia, América Central e do Sul. Já foram descobertos 5 sorotipos para esse vírus: DENV 1, DENV 2, DENV 3, DENV 4, DENV 5 (sendo o último descoberto recentemente na Ásia) (MUSTAFA et al.,

2015).

A segunda arbovirose mais frequente no Brasil é a febre do Oropouche, que perde somente para a Dengue (MOURÃO et al., 2009). O OROV tem sido identificado em diversos surtos e casos esporádicos, mais especificamente na região Norte do Brasil, América Central e do Sul, com pelo menos quatro genótipos diferentes (VASCONCELOS et al., 2011). Estima-se que desde o primeiro isolamento do vírus, em 1955, mais de 500.000 pessoas tenham sido infectadas, sendo o número exato de casos de difícil determinação devido a semelhança dessa doença com outras arboviroses febris, como Dengue, Zika, Chikungunya e Mayaro (ROSA et al., 2017).

A Febre Amarela está presente em diversos países da África, América Central e Sul sendo aproximadamente 90% dos casos anuais ocorridos na África Sub-Saariana (WHO, 2016). Nas Américas, este vírus apresenta dois ciclos de transmissão: urbano e silvestre. No Brasil, o último caso da urbana foi em 1942 e durante muitos anos observou-se a presença do tipo silvestre de forma endêmica apenas na região Amazônica, até o surgimento de novos casos no Centro-Oeste, Sudeste e Sul nos anos 2007 a 2009 e depois no período de 2014 até primeiro semestre de 2017 (BRASIL, 2017a).

O CHIKV foi isolado primeiramente no continente africano no ano 1952 e em 2013 já havia atingido a Ásia, Europa, Américas e Ilhas do Pacífico, infectando milhões de pessoas. Desde de sua descoberta já foram identificados quatro genótipos diferentes: Asiático, Africano Ocidental, Oriental Central/Sul Africano (ECSA) e o da Linhagem do Oceano Índico (IOL) (WAHID et al., 2017).

O MAYV acomete países da América Central e do Sul desde a década de 50 (POWERS et al., 2006), é endêmico na região norte do Brasil (MOURÃO et al., 2012) e foi responsável por diversos casos também nos estados de Goiás, Tocantins e Pará no período de dezembro de 2014 a junho de 2016 (BRASIL, 2017b) e o vírus Zika (ZIKV) conhecido recentemente pela população brasileira, vem causando epidemias na África e Ásia desde a década de 50 (HADDOW et al., 2012).

A cada ano surgem novos casos de arboviroses no Brasil (BRASIL, 2015; 2016; 2017a; 2017b; DONALISIO; FREITAS; ZUBEN, 2017; FIGUEIREDO, 2015; REIS, 2015) que só recebem devida atenção quando adquirem grandes proporções, o que torna mais difícil o seu controle. Então acredita-se que quanto mais informações se tiver sobre esses vírus, principalmente no que diz respeito a estrutura e patogenia, mais fácil será o diagnóstico e

tratamento dessas doenças, evitando assim possível agravamento de casos e futuras epidemias.

Nesse contexto, o presente trabalho tem como objetivo descrever a estrutura e patogênese das principais arboviroses humanas que atingem o Brasil: Zika, Febre Amarela, Dengue, Mayaro, Chikungunya e Oropouche.

2. Metodologia

O presente trabalho trata-se de uma revisão narrativa da literatura, que "são publicações amplas, apropriadas para descrever e discutir o desenvolvimento ou o "estado de arte" de um determinado assunto, sob ponto de vista teórico ou contextual". Será basicamente uma análise crítica e pessoal do autor da literatura publicada em livros e artigos de revista impressas ou eletrônicas pois não necessitam de fontes de informação e metodologia específicas e nem tão pouco possuem critérios de avaliação e seleção das referências utilizadas (ROTHER, 2007).

Para o embasamento teórico, foram utilizados artigos científicos em português, inglês e espanhol buscados nas bases bibliográficas EBSCO, Google Acadêmico e Biblioteca Virtual da Saúde (BVS) e encontrados a partir dos termos "Oropouche", "Febre Amarela", "Mayaro Virus", "Chikungunya", "Zika Virus", "Dengue", "Arboviroses", "Arboviroses no Brasil" e "Pathogenesis". Também foram consultados livros de infectologia e virologia disponíveis na biblioteca física e virtual do Centro Universitário de Brasília (UnICEUB).

Foram utilizados nesse estudo, artigos e livros publicados nos últimos 10 anos, com exceção de um artigo do ano 2000, considerado de relevância para o trabalho apesar de mais antigo.

3. Desenvolvimento

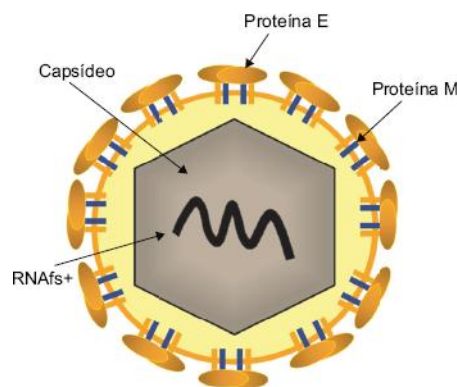
3.1. Gênero *Flavivirus*

Os flavivírus são pertencentes a família *Flaviviridae*, todos considerados arboviroses, sendo este o único gênero dessa família formado por esse tipo de vírus (VASCONCELOS, 2009). Segundo Simmonds (2017), já são conhecidas mais de 50 espécies de flaviviroses, sendo os de maior importância clínica no mundo os vírus da Febre Amarela (YFV), Dengue (DENV), Zika (ZIKV), Encefalite Japonesa e do Oeste do Nilo. Apenas os três primeiros serão tratados neste trabalho por já terem casos no Brasil.

3.1.1 Estrutura viral e Genoma

As partículas virais dos flavivírus são esféricas, medem de 40 a 60 nm de diâmetro, possuem nucleocapsídeo de simetria icosaédrica (que é formado pela proteína C) e são envolvidos por um envelope bilipídico. Nesse envelope são encontrados 90 dímeros da glicoproteína E, que recobrem toda a camada lipídica, e pequenas proteínas de membrana, chamadas proteínas M, localizadas abaixo das proteínas E (Figura 1) (ROMANOS; CAVALCANTI, 2015).

Figura 1: Esquema da partícula dos flavivírus.

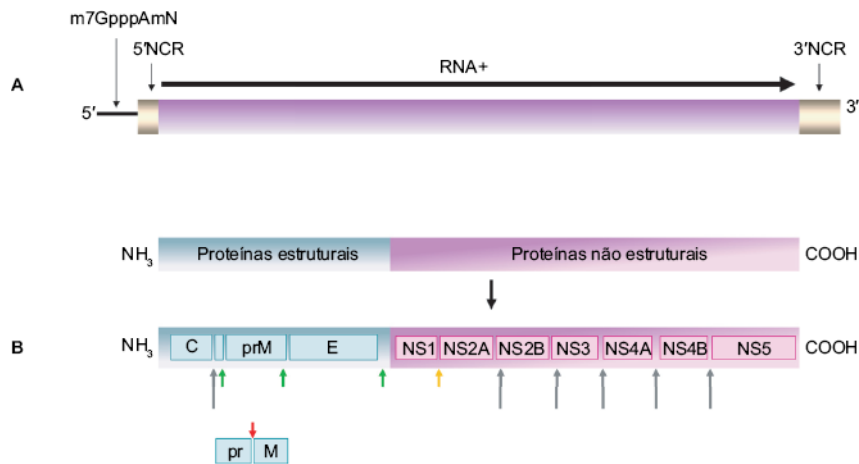


Fonte: Romanos; Cavalcanti (2015).

Dentro do nucleocapsídeo encontra-se o material genético desses vírus, o qual é formado por uma fita de RNA simples, de sentido positivo, com aproximadamente 11 kb. Esta possui apenas uma sequência de leitura aberta (*ORF, open reading frame*), e é flanqueada, na posição 5', por uma região não codificante (*NCR, noncoding region*) de aproximadamente 100 nucleotídeos (nt), e outra NCR de tamanho variável (100 a 700 nt) na posição 3' (Figura 2A) (THOMAS et al., 2015).

O genoma viral ao ser traduzido resulta numa poliproteína, que posteriormente será clivada por proteases do vírus e do hospedeiro, dando origem às proteínas estruturais (proteína C; precursora da proteína de membrana e proteína E) e às não estruturais (NS1, NS2A, NS2B, NS3, NS4S, NS4B, NS5), que atuam na modulação das respostas das células hospedeiras, replicação do vírus e na montagem viral (Figura 2B) (ROMANOS; CAVALCANTI, 2015).

Figura 2: Organização do genoma dos flavivírus (A) e Processamento e Clivagem genômica (B).



Fonte: Romanos; Cavalcanti (2015).

3.1.2 Patogênese

A entrada dos flavivírus nas células hospedeiras ocorre por endocitose e fusão mediada por receptores de membrana. Não se sabe ainda quais são os receptores aos quais a partícula viral se liga, mas sabe-se que esses vírus podem utilizar múltiplos receptores de diferentes tipos celulares em diferentes hospedeiros. Depois da ligação das glicoproteínas com os receptores do hospedeiro, a partícula é endocitada e as mesmas desencadeiam alterações conformacionais importantes no envelope que irão induzir a fusão da membrana do hospedeiro com a da partícula viral, liberando assim o nucleocapsídeo no citoplasma celular (ROMANOS; CAVALCANTI, 2015).

Na Febre Amarela, o quadro clínico é geralmente bifásico, apresentando um período de remissão entre as duas fases. A primeira, também chamada de período de infecção, é caracterizada por viremia e sintomas inespecíficos e leves, como febre, cefaleia, mialgia e prostração. Na segunda fase (período de “intoxicação”), além da febre, observa-se disfunção hepatorenal, manifestações hemorrágicas e gastrointestinais, com possibilidade de coma e óbito (BRASIL, 2016; SILVA, 2011).

Após sua penetração pela pele, o YFV inicia sua replicação nos linfonodos regionais, disseminando-se em seguida via corrente sanguínea, para outros órgãos, sendo os mais atingidos o fígado e rins. A patogenia está relacionada diretamente com a disseminação viral no órgão alvo e com o processo inflamatório consequente. Fígado encontra-se aumentado, com necrose mediozonal, esteatose e com degeneração de hepatócitos decorrente de apoptose

celular. Icterícia e baixa na produção de protrombina ocorrem como consequência à replicação viral nos macrófagos hepáticos (células de Kupffer) e os rins também apresentam-se maiores e há presença de edema no interstício com pequeno infiltrado inflamatório mononuclear (ROMANOS; CAVALCANTI, 2015).

Quando se trata da dengue, pessoas infectadas com esse vírus podem ou não apresentar sintomas. Quando há manifestações clínicas, estas se apresentam geralmente como febre alta, dores generalizadas pelo corpo, astenia e, em alguns casos, também podem aparecer sintomas hemorrágicos brandos e gastrointestinais. Em casos mais graves, o indivíduo infectado pode apresentar choque e hemorragia, com possibilidade de óbito (BRASIL, 2016).

O DENV infecta primeiramente as células dendríticas na pele e depois migra para os linfonodos. Em seguida, o vírus chega na corrente sanguínea e provoca a fase febril. Os sintomas sistêmicos podem ser explicados pela ativação das células TCD4+ e TCD8+ e liberação de diferentes citocinas e interleucinas por parte do sistema imune do hospedeiro. A deficiência na produção de células sanguíneas, mais especificamente, é causada por uma diminuição da atividade medular que ocorre em decorrência da liberação do interferon pelas células T (ROMANOS; CAVALCANTI, 2015).

Nos casos de dengue hemorrágica e choque, vários fatores explicam a ocorrência, mas o principal é a reinfeção por um segundo sorotipo, onde os anticorpos produzidos na primeira infecção se ligam ao antígeno infectante, mas não conseguem neutralizá-lo, o que falando resumidamente, irá resultar em extravasamento de plasma para os tecidos, coagulação intravascular e hipovolemia seguida de choque. A baixa produção das células sanguíneas juntamente com queda na produção dos fatores de coagulação, resultante da disseminação do vírus no fígado, explica os quadros de hemorragia (CUNHA; NOGUEIRA, 2013).

No caso da infecção pelo ZIKV, é comum o paciente não apresentar sintomas, sendo a ocorrência desses apenas em 20% dos casos. Se sintomática, a doença é caracterizada por febre aguda usualmente acompanhada de erupções cutâneas, mialgia, conjuntivite e outros achados oculares (ECDC, 2016; PETERSEN et al., 2016).

A infecção pelo ZIKV está comumente associada a síndromes neurológicas, como a síndrome de Guillain-Barré e microcefalia em recém-nascidos (transmissão vertical), fatos observados nos surtos ocorridos na Polinésia Francesa (OEHLER et al., 2013), no Brasil (BRASIL, 2015; FACCINI et al., 2016) e em outros países da América do Sul (ECDC, 2016).

Em estudo realizado com mulher grávida infectada pelo vírus, foram encontrados

antígenos deste no líquido amniótico. O sistema nervoso central do feto estava gravemente afetado e havia atraso no crescimento intrauterino. Proporção placenta-feto estava baixa e também foram identificadas calcificações na placenta, indicando possíveis lesões causadas pelo vírus. Apenas o cérebro foi afetado, inferindo-se grande tropismo do vírus por esse tecido (MLAKAR et al., 2016).

No estudo de Cugola et al. (2016), além de confirmar essa restrição do crescimento intrauterino, foi demonstrado que o ZIKV atravessa a placenta, visando as células progenitoras corticais, provocando assim apoptose e autofagia do tecido nervoso, o que caracteriza o quadro de microcefalia e conseqüentemente, atraso no desenvolvimento neurológico do feto. E o estudo de Fontes (2016) mostrou que, além de atravessar a barreira hematoencefálica, esse vírus tem a capacidade de ultrapassar a barreira ocular, o que explica as manifestações oculares.

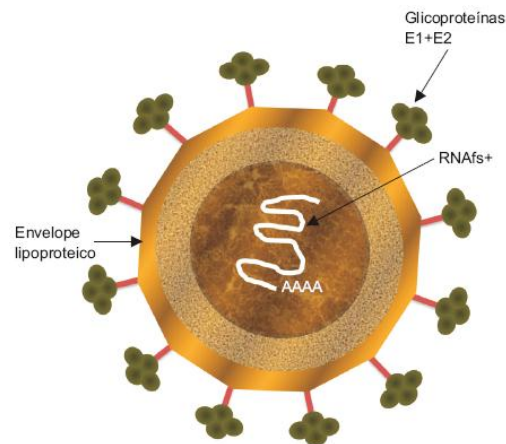
3.2 Gênero *Alphavirus*

Os alfavírus são da família *Togaviridae*, englobam todos os arbovírus dessa família e são formados inteiramente por vírus que tem vetores artrópodes hematófagos. (VASCONCELOS et al., 2009). Estes constituem mais de 30 espécies dentro dessa família, que incluem os vírus da Encefalite Equina Ocidental, Oriental e Venezuelana; Chikungunya (CHIK); Mayaro (MAYV); Ross River e O'nyong-nyong, vírus de grande importância clínica devido a sua patogenia e incidência em regiões predominantemente de clima tropical (MARKOFF, 2015). Apenas os vírus Chikungunya e Mayaro são incidentes no Brasil, logo o foco do trabalho será para esses alfavírus.

3.2.1 Estrutura viral e Genoma

As partículas dos alfavírus possuem de 60 a 70 nm de diâmetro e o material genético destes é composto por fita simples de RNA, de sentido positivo, com 11,8kb aproximadamente. Possuem um nucleocapsídeo proteico, com simetria icosaédrica envolvidos por um envelope formado por duas camadas de lipídios de origem celular e proteínas próprias dos vírus. Ao longo do envoltório, encontram-se as glicoproteínas E1 e E2 (Figura 3) (SANTOS et al., 2015; VASCONCELOS et al., 2009).

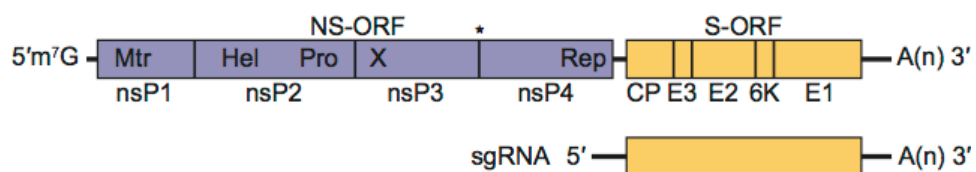
Figura 3: Esquema da partícula dos alfavírus.



Fonte: Santos et al. (2015).

Ao ser replicado, o RNA gera uma poliproteína que será clivada em quatro proteínas não estruturais (nsP1, nsP2, nsP3, nsP4), traduzidas a partir da *ORF* não estrutural (NS-ORF, *non-structural* ORF), e cinco proteínas estruturais (proteína C, do capsídeo; as duas glicoproteínas de membrana, E1 e E2; e dois pequenos peptídeos, E3 e 6K, que não estão presentes em todas as alfaviroses), geradas a partir da *ORF* estrutural (S-ORF, *structural* ORF) (Figura 4). As proteínas não estruturais são responsáveis pelo processo de replicação desses vírus e as estruturais, pela entrada da partícula viral na célula hospedeira e estrutura viral (ICTV, 2011).

Figura 4: Genoma dos Alfavírus.



Fonte: ICTV (2011).

3.2.2 Patogênese

Os alfavírus entram nas células principalmente por endocitose, onde a proteína E2 se liga a superfície celular enquanto a E1 media a fusão de membranas por meio de hemaglutininas. Esses vírus têm maior tropismo pelas células dendríticas, onde estão os receptores específicos de aderência intercelular DC-SIGN e L-SIGN. Quando a proteína E2 se

liga nos receptores celulares, a partícula viral é envolvida em uma vesícula endossomal. Logo em seguida, ocorre a fusão da membrana viral com a do endossomo como consequência a uma acidificação mediada pela proteína E1. Em sequência a fusão, o genoma viral é liberado no citoplasma celular. Esse processo pode sofrer variação de uma espécie de vírus para outra (MARKOFF, 2015).

A Febre do Chikungunya está frequentemente associada a febre aguda acompanhada de mialgia, erupções cutâneas e artralgia, mas também já foram relatados casos em que esta se apresentou juntamente com quadros de meningoencefalite (principalmente em neonatos) e doença hemorrágica (SANTOS et al., 2015). A artralgia é a manifestação mais prevalente, podendo a dor e o inchaço desaparecerem após poucos dias de infecção ou em alguns casos, permanecendo por meses ou anos (MIRANDA; OLIVEIRA; POIAN, 2013; ZIEGLER, 2011).

Após sua inoculação, o CHIKV se replica nos fibroblastos da pele e atinge outros órgãos por meio da corrente sanguínea, principalmente fígado e articulações, caracterizando a fase aguda da doença. Além de viremia, este período é marcado por altas concentrações de interferon tipo I e forte indução de quimiocinas e outras citocinas pró-inflamatórias (SANTOS et al., 2015).

A fim de investigar a patogênese desse vírus, foram feitas biópsias em pacientes infectados com o CHIKV (OZDEN et al., 2007) e estudos experimentais em camundongos (MORRISON et al., 2011; ZIEGLER et al., 2008). Tanto no estudo realizado com tecidos humanos quanto nos realizados em animais, foram encontrados antígenos nas células do músculo esquelético, necrose de fibras musculares e inflamação no tecido muscular, assim como nas áreas próximas aos tecidos articulares, caracterizando preferência por parte do vírus por essas células para replicação viral.

Acredita-se também que a severidade dos sintomas está relacionada com a ação do sistema imune no combate à replicação viral (liberação de citocinas, quimiocinas e outros mediadores inflamatórios) e que os macrófagos exercem papel primordial na disseminação do vírus nos tecidos alvo (MIRANDA; OLIVEIRA; POIAN, 2013; ZIEGLER, 2011).

A infecção pelo MAYV se manifesta de forma muito semelhante a Dengue e a Chikungunya, sendo marcada principalmente por artralgia e mialgia. Seus sintomas desaparecem normalmente em um período de 3 a 10 dias, com exceção da artralgia, que pode permanecer durante meses (PEGO et al., 2014).

Essa persistência pode ser resultante da intensa produção de anticorpos neutralizantes e

da secreção de mediadores imunes pró-inflamatórios, diferentes, em alguns casos, dos que foram observados na infecção pelo CHIKV (SANTIAGO et al., 2015). Também há um estudo relacionando o sistema complemento com a patogenia dessa infecção (MORRISON; HEISE, 2008).

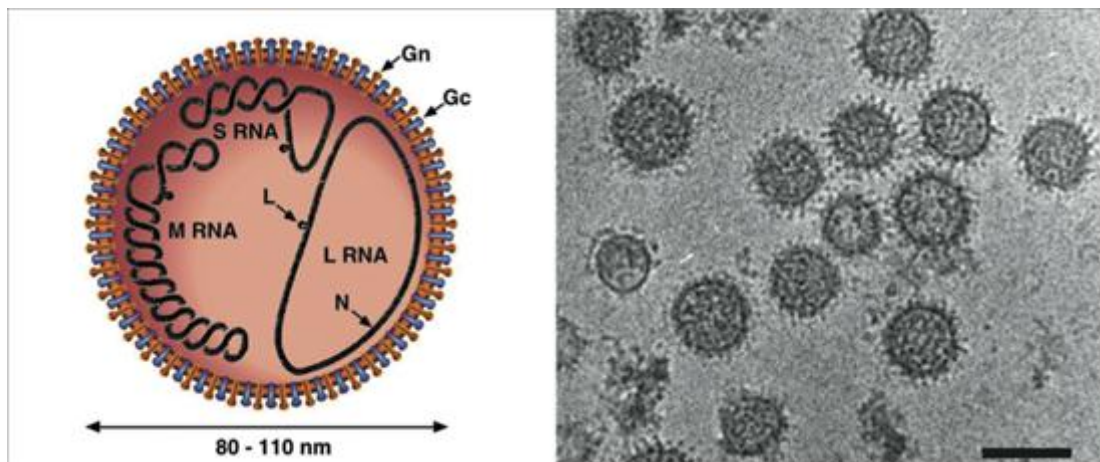
3.3 Gênero *Orthobunyavirus*

Esse gênero faz parte da família *Peribunyaviridae* e, juntamente com os gêneros *Orthonairovirus* (Família *Nairoviridae*) e *Phlebovirus* (Família *Phenuiviridae*), compõe os arbovírus da ordem *Bunyavirales* (ADAMS et al., 2017). Os principais representantes dessas famílias são, respectivamente: os vírus da Febre Hemorrágica do Crimean-Congo e Oropouche (OROV), e os vírus La Crosse e da Febre do Vale Rift (BENTE, 2015). Destaca-se nesse trabalho o vírus Oropouche por se tratar de uma arbovirose de grande incidência no Brasil.

3.3.1 Estrutura viral e Genoma

Como os alfavírus e flavivírus, os vírus dessas famílias apresentam partículas virais envelopadas e esféricas, mas são maiores, apresentando de 90 a 120 nm de diâmetro. Seu material genético é formado por uma fita de RNA simples, sentido negativo e este é dividido em três segmentos: L (grande), M (médio) e S (pequeno). Cada um desses segmentos está ligado a uma proteína e juntos formam três nucleocapsídeos de simetria helicoidal. No envelope estão inseridas as glicoproteínas G1 e G2 (agora conhecidas como Gn e Gc) (Figura 5) (VASCONCELOS et al., 2009).

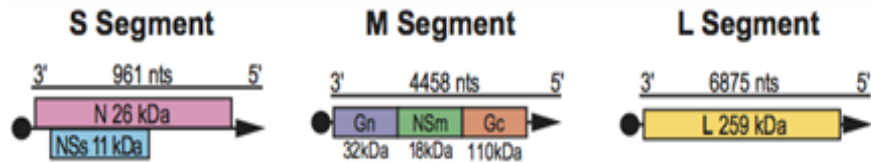
Figura 5: A partícula viral e genoma dos orthobunyavirus.



Fonte: ICTV (2011).

Todos os vírus dessa família possuem quatro proteínas estruturais: duas glicoproteínas externas (Gn e Gc); a proteína N, do nucleocapsídeo, e proteína L (*large*), uma polimerase RNA dependente. Estas são codificadas respectivamente pelos segmentos M, S e L (ICTV, 2011) (Figura 6).

Figura 6: Genoma dos orthobunyavirus.



Fonte: ICTV (2011).

3.3.2 Patogênese

Em diversos estudos feitos durante surtos do OROV observou-se que a infecção por esse vírus normalmente é caracterizada por febre aguda, cefaleia, mialgia, artralgia e vômitos, sintomas que aparecem juntamente com a viremia (FALCONI; RUIZ, 2010; MOURÃO et al., 2009; ROSA et al., 2017). A infecção por esse vírus também está relacionada em alguns casos com quadros de meningite, sendo esta sua principal complicação clínica (BASTOS et al., 2012; FALCONI; RUIZ, 2010).

Estudos de investigação da patogênese em seres humanos são raros, já que não há registro de casos fatais e os indivíduos atingidos têm completa recuperação, não apresentando sequelas (ROSA et al., 2017). Por esse motivo, a fim de investigar o envolvimento do sistema nervoso central na infecção pelo OROV, foram utilizados estudos experimentais feitos em roedores (RODRIGUES et al., 2011; SANTOS et al., 2012; 2014).

No estudo de Santos et al. (2014), após a inoculação do referente arbovírus por via subcutânea, foi observado altas taxas deste na região cerebral, inflamação nas meninges e apoptose de neurônios. Verificou-se que o OROV utiliza a via neural nas fases iniciais da infecção, atingindo a medula espinhal primeiramente e depois as regiões do tronco encefálico e o restante do cérebro. Com a progressão da infecção o vírus atravessa a barreira hematoencefálica (o que pode estar associado à viremia), atingindo todas as diferentes partes do cérebro de maneira mais intensa, principalmente regiões próximas às meninges.

4. Considerações Finais

Compreender a estrutura e patogênese das arboviroses é base para resolver problemas associados ao controle dessas doenças pois elas continuam sendo um grande desafio para área da saúde, tanto no Brasil como no Mundo. Isso é atribuído à diversos fatores, como a semelhança existente entre suas manifestações clínicas, o que dificulta muito o diagnóstico; a falta de tratamento específico, o que faz com que esse seja na maioria das vezes sintomático; a variedade de sorotipos de um mesmo agente etiológico, que pode se manifestar de formas diferentes ou mais forte; e principalmente a ausência de vacinas para a maioria desses arbovírus, o que torna o controle dos vetores importantíssimo para a prevenção dessas doenças mas que ainda é precário, tendo em vista o crescente número de casos de arboviroses nos últimos anos.

É preciso intensivo e constante investimento em campanhas de combate aos vetores, assim como em pesquisas para desenvolvimento de antivirais, vacinas e diagnóstico mais rápido e diferencial. Essas iniciativas são essenciais para minimização dos efeitos e disseminação dessas doenças e só serão possíveis com um bom entendimento da estrutura e patogênese desses vírus.

5. Referências bibliográficas

ADAMS, M. J. et al. Changes to taxonomy and the International Code of Virus Classification and Nomenclature ratified by the International Committee on Taxonomy of Viruses. **Archives of Virology**, Wien, v. 167, n. 8, p. 2505-2538, ago. 2017.

BASTOS, M. S. et al. Identification of Oropouche Orthobunyavirus in the Cerebrospinal Fluid of Three Patients in the Amazonas, Brazil. **The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene**, Baltimore, v. 86, n. 4, p. 732-735, abr. 2012.

BENTE, D. A. California Encephalitis, Hantavirus Pulmonary Syndrome, and Bunyavirus Hemorrhagic Fevers. In: BENNETT, J. E.; DOLIN, R; BLASER, M. J. **Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases**. Filadélfia: Elsevier Saunders, 2015. p. 2025-2030.

BRASIL. Ministério da Saúde. Boletim Epidemiológico: **Ministério da Saúde divulga novos dados de microcefalia**. 2015. Disponível em: <<http://portalsaude.saude.gov.br/index.php/cidadao/principal/agencia-saude/21019-ministerio-da-saude-divulga-novos-dados-de-microcefalia>>. Acesso em: 31 out. 2017.

BRASIL. Ministério da Saúde. Portal da Saúde. **Situação Epidemiológica – Dados**. 2017b. 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 set. 2017.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Coordenação-Geral da

Epidemiologia em Serviços. **Guia de Vigilância em Saúde: Volume Único**. 1ed. Brasília: Ministério da Saúde, 2016. Disponível em: <http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/guia_vigilancia_saude_1ed_atual.pdf> Acesso em: 20 outubro 2017.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Emergência epidemiológica de febre amarela no Brasil, no período de dezembro de 2016 a julho de 2017. **Boletim Epidemiológico**, Brasília, v. 48, n. 28, p. 1-22, 2017a. Disponível em <<http://portalsaude.saude.gov.br/index.php/o-ministerio/principal/secretarias/svs/boletim-epidemiologico#numerosrecentes>> Acesso em: 26 set. 2017.

CHAVES et al. Dengue, Chikungunya e Zika: a nova realidade brasileira. **Revista Newslab**, São Paulo, v. 132, p. 12-25, out./nov. 2015.

CUGOLA, F. R. et al. The Brazilian Zika virus strain causes birth defects in experimental models. **Nature**, Londres, v. 534, n.7606, p. 267-271, jun. 2016.

CUNHA, R. V.; NOGUEIRA, R. M. R. Dengue. In: COURA, J. R. **Dinâmica das Doenças Infecciosas e Parasitárias**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2013. p. 1788-1815.

DONALISIO, M. R.; FREITAS, A. R. R.; ZUBEN, A. P. B. V. Arboviroses emergentes no Brasil: desafios para a clínica e implicações para a saúde pública. **Revista de Saúde Pública**, São Paulo, v. 51, n. 30, p. 1-6, abr. 2017.

ECDC (European Centre for Disease Prevention and Control). **Zika virus epidemic in the Americas: potential association with microcephaly and Guillain-Barré syndrome (first update)**, 2016. Disponível em: <<https://ecdc.europa.eu/sites/portal/files/media/en/publications/Publications/rapid-risk-assessment-zika-virus-first-update-jan-2016.pdf>> Acesso em: 21 out. 2017.

FACCINI, L. S. et al. Possible Association Between Zika Virus Infection and Microcephaly - Brazil, 2015. **Morbidity and Mortality Weekly Report**, Atlanta, v. 65, n. 3, p. 59-62, jan. 2016.

FALCONI, P. P. A.; RUIZ, B. A. R. Brote de Febre de Oropuche en Bagazán, San Martín - Perú: Evaluación Epidemiológica, Manifestaciones Gastrointestinales y Hemorrágicas. **Revista de Gastroenterología del Peru**, Lima, v. 30, n. 4, p. 334-340, set./dez. 2010.

FIGUEIREDO, L. T. M. The Brazilian flaviviruses. **Microbes and Infection**, New York, v. 2, n. 13, p. 1643-1649, nov. 2000.

FIGUEIREDO, L. T. M. The recent arbovirus disease epidemic in Brazil. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, Rio de Janeiro, v. 48, n. 3, p. 233-234, maio/jun. 2015.

FONTES, B. M. Zika virus-related hypertensive iridocyclitis. **Arquivos Brasileiros de Oftalmologia**, São Paulo, v. 79, n. 1, p. 63, jan/fev. 2016.

HADDOW, A. D. et al. Genetic Characterization of Zika Virus Strains: Geographic Expansion of the Asian Lineage. **PLoS Neglected Tropical Diseases**, São Francisco, v. 6, n. 2, p. 1-7, fev. 2012.

ICTV (International Committee on Taxonomy of Viruses). **Virus Taxonomy: The Classification and Nomenclature of Viruses The 9th Report of the ICTV**, 2011. Disponível

em: <<http://ictv.global/9th-report/>> Acesso em: 16 maio 2017.

LOPES, N.; NOZAWA, C.; LINHARES, R. E. C. Características gerais e epidemiologia dos arbovírus emergentes no Brasil. **Revista Pan-Amazônica de Saúde**, Ananindeua, v. 5, n. 4, p. 55-64, dez. 2014.

MARKOFF, L. Alphaviruses. In: BENNETT, J. E.; DOLIN, R.; BLASER, M. J. **Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases** Filadélfia: Elsevier Saunders, 2015. p. 1865-1874.

MIRANDA, I. A.; OLIVEIRA, C. C.; POLAN, A. T. Molecular Mechanisms Involved in the Pathogenesis of Alphavirus-Induced Arthritis. **BioMed Research International**, Nova York, v. 2013, p. 1-11, ago. 2013.

MLAKAR, J. et al. Zika Virus Associated with Microcephaly. **The New England Journal of Medicine**, Boston, v. 374, p. 951-958, mar. 2016.

MORRISON, T. E. et al. A Mouse Model of Chikungunya Virus-Induced Musculoskeletal Inflammatory Disease: Evidence of Arthritis, Tenosynovitis, Myositis, and Persistence. **The American Journal of Pathology**, Filadélfia, v. 178, n. 1, p. 32-40, jan. 2011.

MORRISON, T. E.; HEISE, M. T. The Host Complement System and Arbovirus Pathogenesis. **Current Drug Targets**, Hilversum, v. 9, n. 2, p. 165-172, fev. 2008.

MOURÃO, M. P. G. et al. Mayaro Fever in the City of Manaus, Brazil, 2007–2008. **Vector-Borne and Zoonotic Diseases**, Nova York, v.12, n. 1, p. 42-46, jan. 2012.

MOURÃO, M. P. G. et al. Oropouche Fever Outbreak, Manaus, Brazil, 2007–2008. **Emerging Infectious Diseases**, Atlanta, v.15, n.12, p. 2063-2064, dez 2009.

MUSTAFA, M. S. et al. Discovery of fifth serotype of dengue virus (DENV-5): A new public health dilemma in dengue control. **Medical Journal Armed Forces India**, New Delhi, v. 71, n. 1, p. 67-70, jan. 2015.

OEHLER, E. et al. Zika virus infection complicated by Guillain-Barré syndrome: case report, French Polynesia, December 2013. **Eurosurveillance**, v. 19, n. 9, mar. 2014.

OZDEN, S. et al. Human Muscle Satellite Cells as Targets of Chikungunya Virus Infection. **PLoS One**, São Francisco, v. 2, n. 6, p. 1-7, jun. 2007.

PEGO, P. N. et al. Mayaro Virus Disease. **Journal of Human Virology and Retrovirology**, Edmond, v. 1, n. 3, p. 1-11, set. 2014.

PETERSEN, E. et al. Rapid Spread of Zika Virus in The Americas: Implications for Public Health Preparedness for Mass Gatherings at the 2016 Brazil Olympic Games. **International Journal of Infectious Diseases**, Hamilton, v. 44, p. 11-15, mar. 2016.

POWERS, A. M. et al. Genetic Relationships Among Mayaro and Uma Viruses Suggests Distinct Patterns of Transmission. **The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene**, Baltimore, v. 75, n. 3, p. 461–469, set. 2006.

REIS, R. P. Aumento dos casos de microcefalia no Brasil. **Revista Médica de Minas Gerais**, Belo Horizonte, v. 25, suppl. 6, p. S88-S91, jul. 2015.

RODRIGUES, A. H. et al. Oropouche virus experimental infection in the golden hamster

- (Mesocricetus auratus). **Virus Research**, Amsterdam, v. 155, n. 1, p. 35-41, jan. 2011.
- ROMANOS, M. T. V.; CAVALCANTI, J. F. Febre Amarela e Dengue. In: SANTOS, N. S. O.; ROMANOS, M. V.; WIGG, M. D. **Virologia Humana**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2015. p. 399-409.
- 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**, Baltimore, v. 96, n. 5, p. 1019–1030, maio 2017.
- ROTHER, E. T. Revisão Sistemática X Revisão Narrativa. **Acta Paulista de Enfermagem**, São Paulo, v. 20, n. 2, p. v-vi, abr./jun. 2007.
- RUST, R. S. Human Arboviral Encephalitis. **Seminars in Pediatric Neurology**, Filadélfia, v. 19, n. 3, p. 130-151, set 2012.
- SANTIAGO, F. W. et al. Long-Term Arthralgia after Mayaro Virus Infection Correlates with Sustained Proinflammatory Cytokine Response. **PLoS Neglected Tropical Diseases**, São Francisco, v. 9, n. 10, p. 1-14, out. 2015.
- SANTOS, N. S. O. et al. Viroses Multissistêmicas. In: SANTOS, N. S. O.; ROMANOS, M. V.; WIGG, M. D. **Virologia Humana**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2015. p. 350-397.
- SANTOS, R. I. et al. Experimental infection of suckling mice by subcutaneous inoculation with Oropouche virus. **Virus Research**, Amsterdam, v. 170, n. 1-2, p. 25-33, dez. 2012.
- SANTOS, R. I. et al. Spread of Oropouche Virus into the Central Nervous System in Mouse. **Viruses**, Basel, v. 6, n. 10, p. 3827-3836, out. 2014.
- SILVA, L. J. Febre Amarela. In: CINERMAN, S.; CINERMAN, B. **Condutas em Infectologia**. São Paulo: Atheneu, 2011. p. 97-102.
- SIMMONDS, P. et al. ICTV Virus Taxonomy Profile: *Flaviviridae*. **Journal of General Virology**, Londres, v. 98, n. 1, p. 2–3, jan. 2017.
- THOMAS, S. J. et al. Flaviviruses (Dengue, Yellow Fever, Japanese Encephalitis, West Nile Encephalitis, St. Louis Encephalitis, Tick-Borne Encephalitis, Kyasanur Forest Disease, Alkhurma Hemorrhagic Fever, Zika). In: BENNETT, J. E.; DOLIN, R.; BLASER, M. J. **Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases**. Filadélfia: Elsevier Saunders, 2015. p. 1881-1903.
- VASCONCELOS, H. B. et al. Molecular Epidemiology of Oropouche Virus, Brazil. **Emerging Infectious Diseases**, Atlanta, v.17, n.5, p. 800-806, maio 2011.
- VASCONCELOS, P. F. C. et al. Arboviroses. In: FOCACCIA, R. et al. **Tratado de Infectologia**. São Paulo: Atheneu, 2009. p. 339-352.
- WAHID, B. et al. Global expansion of chikungunya virus: mapping the 64-year history. **International Journal of Infectious Diseases**, Hamilton, v. 58, p. 69-76, maio 2017.
- WHO (World Health Organization). **Comprehensive guidelines for prevention and control of dengue and dengue haemorrhagic fever**. Revised and expanded edition, 2011. Disponível em: <http://apps.searo.who.int/pds_docs/B4751.pdf>. Acesso em: 31 out. 2017.
- WHO (World Health Organization). **Dengue: guidelines for diagnosis, treatment, prevention**

and control New edition, 2009. Disponível em: <http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/44188/1/9789241547871_eng.pdf>. Acesso em: 31 out 2017.

WHO (World Health Organization). **Yellow fever: Questions and answers**, 2016. Disponível em: <<http://www.who.int/features/qa/yellow-fever/en/>>. Acesso em 27 set 2017.

ZIEGLER, S. A. et al. An Animal Model for Studying the Pathogenesis of Chikungunya Virus Infection. **The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene**, Baltimore, v. 79, n. 1, p. 133-139, jul. 2008.

ZIEGLER, S. A. **Characterization of the role of the innate immune system in the pathogenesis of chikungunya virus infection in mice**. 2011. 212 f. Dissertação (Doutorado)-Faculdade de Pós-Graduação da Universidade *Texas Medical Branch*, Galveston, 2011.