



UNIVERSIDADE DA BEIRA INTERIOR

Ciências da Saúde

Vírus Zika, uma doença emergente com potencial risco para a Saúde Pública. Perspetivas sobre o futuro em Portugal

Heitor Ricardo Sousa Nascimento

Dissertação para obtenção do Grau de Mestre em
Medicina
(ciclo de estudos integrado)

Orientadora: Dra. Leopoldina Vicente

Covilhã, maio de 2017

“Ao longo da história da humanidade, os insetos já provocaram mais mortes do que todas as balas e canhões durante as grandes guerras.”

Franck Courchamp

Dedicatória

Dedico este trabalho aos meus queridos pais que, com muito apoio e carinho, não mediram esforços para que eu chegasse até esta etapa da minha vida.

Um sincero obrigado.

Agradecimentos

Aos meus pais e irmãos que, nos momentos da minha ausência dedicados ao ensino superior, sempre fizeram entender que o futuro é construído a partir da constante dedicação no presente. A eles devo tudo o que sou.

À Faculdade de Ciências da Saúde da Universidade da Beira Interior, pelo acolhimento e pela oportunidade de formação.

À Dra. Leopoldina Vicente, pelo apoio e confiança que depositou em mim na elaboração desta monografia.

À Patrícia Nave, pelos momentos de amizade e cumplicidade que guardarei sempre com carinho.

Ao Luís Sousa, pelo pilar que foi nesta longa etapa e por lembrar sempre com orgulho as nossas raízes.

A todos os meus amigos da Covilhã e da Madeira, cujos momentos partilhados tornaram esta caminhada ainda mais especial.

A todos que, direta ou indiretamente, fizeram parte da minha formação, o meu muito obrigado.

Resumo

O vírus Zika é um flavivírus filogeneticamente relacionado com o vírus Dengue, vírus da Febre Amarela e vírus do Nilo Ocidental. A doença é considerada uma arbovirose emergente transmitida por mosquitos do género *Aedes*. A rápida disseminação do vírus e seu potencial epidémico são preocupantes, especialmente em territórios com circulação de outras arboviroses, pela dificuldade no diagnóstico diferencial e na sobrecarga dos serviços de saúde.

A sua descoberta deu-se em 1947 na floresta Zika, no Uganda, quando isolado acidentalmente num macaco Rhesus que servia de modelo para estudo do vírus da Febre Amarela. Desde a sua descoberta até 2007, são raros os casos confirmados de infeção pelo vírus Zika em África e sudeste da Ásia. Em 2007, registou-se o primeiro grande surto da doença no arquipélago da Micronésia. Desde então, a doença adquiriu expressão epidémica nas ilhas do oceano Pacífico e países da América Latina.

O vírus Zika é transmitido ao ser humano principalmente através da picada do mosquito *Aedes aegypti* infetado, o mesmo mosquito que transmite a Dengue, a Chikungunya e a Febre Amarela. Foi comprovado recentemente o papel de outras vias de transmissão do vírus, nomeadamente a intrauterina, perinatal, sexual e através de transfusão de sangue. Cerca de 80% das pessoas infetadas são assintomáticas. As restantes apresentam uma síndrome febril aguda, exantema, artralgia, mialgia, conjuntivite e cefaleias. O diagnóstico pode ser realizado por meio da técnica de reação em cadeia da polimerase ou por pesquisa de anticorpos IgG e IgM. O tratamento é sintomático, baseado no alívio da dor e da febre, hidratação e repouso. O processo de desenvolvimento da vacina está em curso, e esta encontra-se na fase I do estudo clínico em humanos.

Depois de uma análise exaustiva das evidências, existe consenso científico de que o vírus Zika é causa de microcefalia e síndrome de Guillain-Barré. Continuam a ser feitos intensos esforços para investigar a ligação entre o vírus Zika e vários distúrbios neurológicos. A ameaça inerente à disseminação do vírus Zika veio alertar a necessidade de reforçar as medidas de controlo das doenças transmitidas por mosquitos a nível europeu, com especial incidência na prevenção, sensibilização da população e controlo do vetor. As principais preocupações centram-se na maior atividade do vetor como consequência de alterações climáticas, na ausência de imunidade da população, a resistência crescente dos vetores aos inseticidas e o intenso movimento populacional entre os países.

Palavras-chave

Vírus Zika, Síndrome congénita do Zika, Síndrome Guillain-Barré, Saúde Pública, Doença emergente.

Abstract

The Zika virus is a flavivirus phylogenetically related to the Dengue, Yellow Fever and West Nile viruses. The disease is considered an emerging arbovirus transmitted by the *Aedes* species mosquitoes. The rapid spread of the virus and its epidemic potential are concerning, especially in areas affected by other arboviruses, due to the difficulty in the differential diagnosis and the overload of health care services.

The virus was discovered in 1947 in the Zika forest, in Uganda, when accidentally isolated from a Rhesus monkey that had been used for a study in the Yellow Fever. From its discovery to 2007 there were few confirmed cases of the Zika virus infection in Africa and in Southeast Asia. In 2007, the first large outbreak of the disease was reported from the island chain of Micronesia. Since then, the disease has acquired an epidemic expression in the Pacific Ocean islands and in countries of Latin America.

Zika virus is generally transmitted by bite of an infected *Aedes* species mosquito, the same that transmits Dengue, Chikungunya and Yellow Fever. The role of other ways of virus transmission has been recently confirmed, such as intrauterine and perinatal transmission, sexual contact and blood transfusions. About 80% of infections with Zika virus are asymptomatic. The remain persons' present acute onset of fever, rash, arthralgia, myalgia, conjunctivitis and headaches. The diagnostic test is using Polymerase Chain Reaction or by the IgG and IgM capture method. The treatment is symptomatic based on relieving fever and pain, hydration and rest. The vaccine is being developed and it is on stage I in the human clinical trial.

After an exhaustive evidence analysis, there is scientific consensus that the Zika virus is a cause of microcephaly and Guillain-Barré syndrome. Intense efforts are still being made as part of a rigorous investigation to discover the link between the Zika virus and multiple neurological disorders. The threat in the rapid spread of the Zika virus has highlighted the need to strengthen measures to control mosquito transmitted diseases in Europe, with focus on prevention, population awareness and vector control. The main concerns are the increased vector activity due to climate change, the absence of population immunity, the increasing resistance of vectors to insecticides and the intense population movement between countries.

Keywords

Zika virus, Congenital Zika syndrome, Guillain-Barré syndrome, Public Health, Emerging disease.

Índice

Dedicatória.....	iii
Agradecimentos	iv
Resumo	v
Palavras-chave	vi
Abstract.....	vii
Keywords	viii
Índice	ix
Lista de figuras	xi
Lista de tabelas	xii
Lista de acrónimos.....	xiii
Introdução.....	1
Metodologia.....	3
Capítulo 1: O Vírus Zika.....	4
1.1. Estrutura.....	4
1.2. Genoma	5
1.3. Proteínas virais	6
1.4. Interação com o meio ambiente e células do hospedeiro	7
Capítulo 2: Entomologia	9
2.1. Mosquito <i>Aedes aegypti</i>	10
Capítulo 3: Doença do vírus Zika.....	14
3.1. Vias de transmissão.....	14
3.1.1. Transmissão vetorial	14
3.1.2. Transmissão sexual	15
3.1.3. Transmissão vertical	17
3.1.4. Amamentação	18
3.1.5. Transfusão de sangue e derivados	18
3.1.6. Exposição em ambiente laboratorial.....	19
3.2. Manifestações clínicas.....	20
3.3. Diagnóstico	21
3.4. Tratamento	25
Capítulo 4: Complicações da doença Zika	27
4.1. Síndrome congénita do Zika.....	27
4.2. Síndrome de Guillain-Barré	32
Capítulo 5: Impacto causado pela doença em Portugal e medidas adotadas	35
5.1. Plano Nacional de Prevenção e Controlo de Doenças Transmitidas por Vetores	35
5.1.1. Avaliação do risco	38

5.1.2. Vigilância vetorial	39
5.1.3. Vigilância epidemiológica	40
5.1.4. Diagnóstico Laboratorial	41
5.1.5. Resposta.....	42
5.1.6. Comunicação do risco.....	43
5.2. Recomendações da Direção Geral da Saúde	44
5.2.1. Antes de viajar	44
5.2.2. Durante a estadia.....	44
5.2.3. Após o regresso	45
5.2.4. Gestão clínica dos casos suspeitos/confirmados	46
5.3. Instituto Português do Sangue e da Transplantação	47
5.4. Conselho Nacional de Procriação Medicamente Assistida.....	48
Conclusão	49
Bibliografia.....	52
Anexo 1	57
Anexo 2	58
Anexo 3	59

Lista de figuras

Figura 1 - Imagem de microscopia eletrónica de transmissão do vírus Zika.

Figura 2 - Imagem ilustrativa da estrutura do vírus Zika.

Figura 3 - Representação da organização do genoma do vírus Zika.

Figura 4 - Representação esquemática do ciclo de vida celular do vírus Zika.

Figura 5 - Mosquito *Aedes aegypti*.

Figura 6 - Ciclo de vida do mosquito *Aedes aegypti*.

Figura 7 - Mapa mundo representativo das áreas com condições climáticas ideais ao estabelecimento do mosquito *Aedes aegypti*.

Figura 8 - Ciclo de transmissão vetorial do vírus Zika.

Figura 9 - Algoritmo utilizado no diagnóstico de Zika nos laboratórios do CEVDI / INSA.

Lista de tabelas

Tabela 1 - Método, local e ano do primeiro relato de mosquitos associados ao vírus Zika.

Tabela 2 - Manifestações clínicas mais frequentes das febres provocadas pelo vírus Zika, Dengue e Chikungunya.

Tabela 3 - Definição de caso para vigilância da infeção por Zika.

Tabela 4 - Critérios de Shepard aplicados à relação entre infeção congénita do vírus Zika e microcefalia ou outras malformações congénitas.

Tabela 5 - Constituição e funções do Comité Executivo.

Tabela 6 - Constituição e funções do Comité de Acompanhamento.

Tabela 7 - Definição dos níveis de risco a adotar em Portugal.

Lista de acrónimos

CDC	<i>Centers for Diseases Control and Prevention</i>
CEVDI/INSA	Centro de Estudos de Vetores e Doenças Infeciosas do Instituto Nacional de Saúde Doutor Ricardo Jorge
CMV	Citomegalovírus
DC-SIGN	<i>Dendritic Cell Specif Intercellular Molecule-3-Grabbing Non Integrin</i>
DGS	Direção Geral da Saúde
ECDC	<i>European Centre for Disease Prevention and Control</i>
EPIS	<i>Epidemic Intelligence Information System</i>
EUA	Estados Unidos da América
EUROCAT	<i>European Surveillance of Congenital Anomalies</i>
EWRS	<i>Early Warning Response System</i>
FDA	Food and Drug Administration
IFA	<i>Immunofluorescence Antibody Assay</i>
IHMT	Instituto de Higiene e Medicina Tropical
IHR	<i>International Health Regulations</i>
INEM	Instituto Nacional de Emergência Médica
INFARMED	Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde
INSA	Instituto Nacional de Saúde Doutor Ricardo Jorge
IPST	Instituto Português do Sangue e da Transplantação
LDH	Lactato Desidrogenase
MAVS	<i>Mitochondrial Antiviral-Signaling Protein</i>
OMS	Organização Mundial da Saúde
ORF	<i>Open Reading Frame</i>
RENAC	Registo Nacional de Anomalias Congénitas
REVIVE	Rede Nacional de Vigilância de Vetores

RNA	<i>Ribonucleic Acid</i>
RT-PCR	<i>Reverse Transcription - Polymerase Chain Reaction</i>
SGB	Síndrome de Guillain-Barré
TAN	Teste de Ácidos Nucleicos
TESSy	<i>European Surveillance System</i>
UTR	Região Terminal Intraduzível
VPH	Vírus do Papiloma Humano

Introdução

Desde o início do século XXI, a humanidade tem enfrentado diversas ameaças emergentes de doenças causadas por vírus quase de ano a ano. São exemplos dessas doenças a Febre do Nilo Ocidental, a Gripe A-H1N1, a Gripe das Aves-H5N1, a Febre de Dengue, a Chikungunya, a Síndrome Respiratória Aguda Grave, a Síndrome Respiratória do Médio Oriente, o Ébola e, mais recentemente, a doença do vírus Zika. (1)

O vírus Zika é um arbovírus pertencente à família *Flaviviridae*, que é essencialmente transmitido aos seres humanos através da picada de mosquitos infetados, sendo os principais vetores as espécies do género *Aedes*. As doenças transmitidas por vetores podem representar uma emergência em Saúde Pública e são motivo de preocupação crescente no território europeu. O aumento de viagens internacionais com intenso movimento populacional entre países, uma consequência direta da era da globalização, juntamente com as alterações climáticas, são fatores que têm contribuído para a expansão de doenças transmitidas por mosquitos a latitudes mais amplas no globo terrestre, para além das regiões tropicais e subtropicais. Os mais recentes surtos de Zika vieram confirmar o potencial risco de propagação internacional de doenças transmitidas por mosquitos, em especial pelas espécies *Aedes albopictus* e *Aedes aegypti* presentes em alguns territórios da Europa. (2)

O vírus Zika foi isolado pela primeira vez, em 1947, num macaco Rhesus, na floresta Zika localizada no Uganda. A sua descoberta foi realizada no contexto de uma pesquisa levada a cabo por um grupo de pesquisadores Norte Americanos, que trabalhavam no Instituto de Pesquisa Viroológica do Leste Africano, em Entebbe, antiga capital da República de Uganda. A compreensão da transmissão da Febre Amarela era o principal objetivo da pesquisa mas, acidentalmente, isolaram o vírus Zika no soro de um macaco Rhesus. Em 1948, na mesma floresta, o vírus foi pela primeira vez associado a vetores de transmissão, nos mosquitos *Aedes africanus*. Mais tarde, em 1952, surgiram os primeiros casos confirmados de infeção por Zika em humanos, na Nigéria. Na década de 1960, novos casos de infeção pelo vírus continuaram a ser identificados em inquéritos serológicos realizados na Nigéria. Entre os anos de 1975 e 1977 foram encontradas evidências serológicas e virológicas de infeção pelo vírus na Serra Leoa, Nigéria, Senegal, Gabão e Costa do Marfim. A primeira evidência da circulação do vírus fora do continente africano deu-se entre os anos de 1977 e 1978, em pacientes com doença febril aguda internados num hospital da Indonésia, tendo sido detetados anticorpos contra o vírus Zika no soro de 30 doentes. (3) (4) (5)

Em 2007, verificou-se o primeiro grande surto epidémico da doença fora do continente africano ou asiático, na ilha de Yap da Federação dos Estados da Micronésia. Desde então, a doença disseminou-se rapidamente pelas ilhas do oceano Pacífico, sendo detetados em outubro de 2013 os primeiros casos da doença na Polinésia Francesa, onde a situação evoluiu para uma epidemia com cerca de 28 000 casos suspeitos e 284 casos confirmados. Em fevereiro de 2014

e, pela primeira vez no continente americano, vários casos da doença foram reportados na Ilha de Páscoa, um território Chileno no oceano Pacífico, provavelmente relacionados com o surto na Micronésia e na Polinésia Francesa. Em 2015 foi confirmada a circulação do vírus no Nordeste do Brasil, após o isolamento do vírus Zika em casos suspeitos de Dengue. (5)

Desde 2013, tem sido registado um aumento abrupto do número de casos de pessoas infetadas, tendo adquirido recentemente expressão epidémica em vários países. De acordo com o *Centers for Diseases Control and Prevention* (CDC) e com a Organização Mundial de Saúde (OMS), os países e territórios do continente americano com transmissão vetorial ativa do vírus Zika até à data são a Anguila, Antígua e Barbuda, Argentina, Aruba, Bahamas, Barbados, Belize, Bolívia, Bonaire, Brasil, Coletividade de São Bartolomeu, Colômbia, Comunidade da Dominica, Costa Rica, Cuba, Curaçao, Equador, Estados Unidos da América (EUA), Federação de São Cristóvão e Nevis, Guiana Francesa, Granada, Guadalupe, Guatemala, Guiana, Haiti, Honduras, Ilhas Caimão, Ilha de São Martinho, Ilha de Santo Eustáquio, Ilhas Turcas e Caicos, Ilhas Virgens Americanas, Ilhas Virgens Britânicas, Jamaica, Martinica, México, Nicarágua, Panamá, Paraguai, Perú, Porto Rico, República de Trindade e Tobago, República do Salvador, República Dominicana, Saba, Santa Lúcia, São Martinho, São Vicente e Granadinas, Suriname e Venezuela. As mesmas fontes informam que na Oceânia e ilhas do Pacífico existe transmissão vetorial ativa nos Estados Federados da Micronésia, Filipinas, Ilhas Marshall, Indonésia, Malásia, Maldivas, Nova Caledônia, Papua-Nova Guiné, República de Fiji, Samoa, Samoa Americana, Tailândia, Tonga e Vietname. No continente africano e asiático, a transmissão ativa do vírus apenas está estabelecida em Cabo Verde, Guiné-Bissau e Singapura. (6) (7)

As infeções por vírus Zika, na maioria dos casos, são assintomáticas e nos restantes casos a sintomatologia é ligeira e autolimitada. Porém, em 2013 e 2015, nos surtos que decorreram na Polinésia Francesa e no Brasil respetivamente, verificou-se um aumento incomum de malformações congénitas e da Síndrome de Guillain-Barré (SGB). Tendo em conta o panorama global da epidemia, no dia 1 de fevereiro de 2016, a Diretora Geral da OMS declarou os *clusters* de microcefalia e outras alterações neurológicas com provável associação à infeção por vírus Zika, como uma Situação de Emergência em Saúde Pública de Âmbito Internacional, ao abrigo do Regulamento Sanitário Internacional de 2005. (4) (8)

No atual contexto internacional da infeção pelo vírus Zika, foi publicada a Lei nº4/2016 de 29 de fevereiro no Diário da República, que prevê a elaboração de um Plano Nacional de Prevenção e Controlo de Vetores com a finalidade de conter e minimizar o impacto do vírus em Portugal. Segundo a última atualização disponível da Direção Geral da Saúde (DGS), em termos cumulativos verificaram-se em Portugal 18 casos importados de Zika. Até ao momento, não existem casos autóctones confirmados no nosso país, apesar do vetor estar estabelecido na ilha da Madeira desde 2005. (4) (9) (10)

Metodologia

Esta monografia tem como objetivo rever e abordar todos os temas relevantes para compreensão da doença do vírus Zika, uma doença emergente com potencial risco para a Saúde Pública, que adquiriu um grande impacto mundial devido à rápida propagação e associação com o número crescente de malformações congénitas e a Síndrome de Guillain-Barré.

Uma ampla revisão da literatura foi realizada, recorrendo à PubMed e às páginas online do *European Centre for Disease Prevention and Control* (ECDC), *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC), Organização Mundial da Saúde (OMS), Direção Geral da Saúde (DGS), Instituto Nacional de Saúde Doutor Ricardo Jorge (INSA) e Instituto de Administração da Saúde e Assuntos Sociais da Região Autónoma da Madeira. A pesquisa permitiu identificar artigos e informação relevante no âmbito da doença do vírus Zika desde 2013 até março de 2017. Uma pesquisa de atualização foi realizada no momento da finalização da dissertação, em abril de 2017.

A pesquisa foi conduzida na língua inglesa e portuguesa, utilizando a conjugação dos seguintes termos: “Doença do vírus Zika”, “epidemiologia”, “microcefalia”, “Guillain-Barré”, “fisiopatologia”, “entomologia”, “transmissão”, “sintomas”, “tratamento” e “Portugal”. Foi feita uma análise minuciosa das referências dos próprios artigos utilizados e páginas acima referidas, de forma a garantir que outras publicações pertinentes fossem facilmente encontradas e eventualmente incluídas na dissertação. Nos casos de incompatibilidade da informação de acordo com as diversas fontes, foi dada primazia à informação disponibilizada pela DGS.

Capítulo 1: O Vírus Zika

O vírus Zika é um arbovírus pertencente ao género *Flavivirus* da família *Flaviviridae*. Por arbovirose entende-se, vírus que são transmitidos por artrópodes. O género *Flavivirus* engloba vários vírus responsáveis por doenças potencialmente fatais para o ser humano, tais como o vírus da Febre Amarela, da Dengue, da Febre do Nilo Ocidental e o vírus da Encefalite Japonesa. O nome do vírus tem origem na relação geográfica onde foi realizado o seu primeiro isolamento, na floresta Zika da República de Uganda. (1) (11)

1.1. Estrutura

A microscopia eletrónica de transmissão (**Figura 1**) demonstra que o vírus Zika é partícula esférica com diâmetro total compreendido entre 40 a 50 nanómetros, e que contém um envelope exterior e um núcleo denso interiormente. (1)

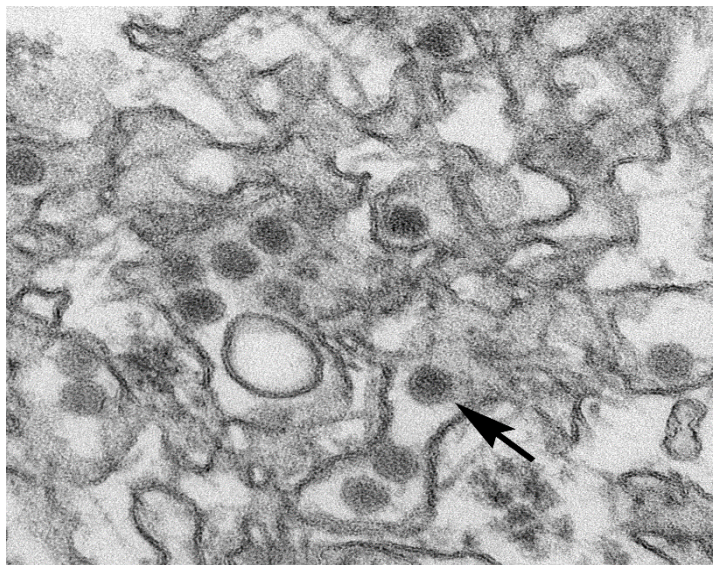


Figura 1: Imagem de microscopia eletrónica de transmissão do vírus Zika. A seta a preto identifica uma partícula viral.
Fonte: CDC - <https://phil.cdc.gov/phil/details.asp?pid=20487>

Apesar de existirem ainda poucos estudos específicos sobre a estrutura do vírus Zika, é possível inferi-la através do conhecimento de outros flavivírus já conhecidos. As reconstruções de criomicroscopia eletrónica de flavivírus demonstram que estes são compostos por um núcleo central que contém o material genético viral e por um capsídeo constituído por proteínas C de configuração icosaédrica. A união destes dois componentes centrais dá origem ao nucleocapsídeo, uma estrutura que é envolvida externamente por uma bicamada lipídica derivada do retículo endoplasmático da célula hospedeira. A membrana lipídica ancora as

proteínas da membrana (M) e do envelope (E), formando o envelope externo liso do vírus. O envelope é constituído por 180 cópias de proteínas M e E, organizadas em homodímeros com conformação antiparalela (**Figura 2**). (1)

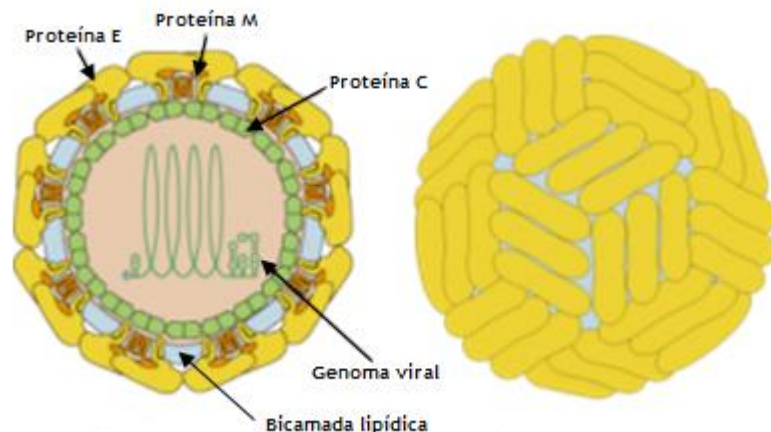


Figura 2: Imagem ilustrativa da estrutura do vírus Zika. Imagem adaptada da página https://www.viprbrc.org/brc/home.spg?decorator=flavi_zika

1.2. Genoma

O genoma do vírus Zika é constituído por uma fita simples de moléculas de *ribonucleic acid* (RNA) de polaridade positiva e organizados numa sequência de 10794 nucleótidos. Trata-se de um vírus (+)ssRNA, o que corresponde à classe IV do sistema de classificação de Baltimore. Similarmente às moléculas de RNA mensageiro celular, o material genético nuclear é protegido por uma capa na sua extremidade 5' através de uma metilação (**Figura 3**). Esta estrutura é importante, não só para a eficiência da replicação do genoma viral, como também para a evasão ao sistema imunitário do hospedeiro. O seu genoma contém apenas um *Open Reading Frame* (ORF) que codifica uma única poliproteína com cerca de 3400 aminoácidos. Esta é posteriormente clivada e processada em proteínas virais maduras. O ORF encontra-se entre duas regiões terminais intraduzíveis (UTR) localizadas nas extremidades 5' e 3', com cerca de 106 e 428 nucleótidos, respetivamente (**Figura 3**). (1)

Após o estudo filogenético de milhares de amostras virais, acredita-se que, muito provavelmente, o vírus surgiu na República de Uganda em torno de 1920. Após duas fases migração para o Oeste de África, passaram a existir duas linhagens africanas distintas filogeneticamente relacionadas. Do continente africano, o vírus terá migrado para a Ásia e aí originou a linhagem asiática. O genoma completo do vírus Zika que circula no Brasil foi sequenciado a partir de amostras de líquido amniótico de duas gestantes com 28 semanas de gestação cujos fetos revelaram sinais ecográficos de microcefalia. A sequenciação permitiu

comprovar que a estirpe que circula no Brasil é filogeneticamente semelhante (97 a 100%) à estirpe de linhagem asiática que circulou na Polinésia Francesa em 2013. (5) (12)

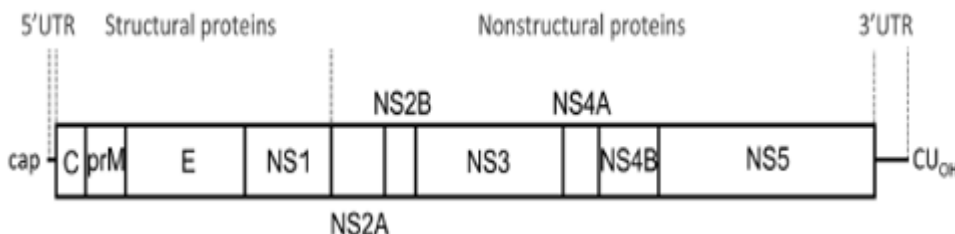


Figura 3: Representação da organização do genoma do vírus Zika. Fonte: (1)

1.3. Proteínas virais

A poliproteína codificada pelo ORF do genoma viral é clivada por proteases celulares em proteínas estruturais e não estruturais. As proteínas do capsídeo (C), pré-membrana/membrana (M) e do envelope (E) constituem o grupo das proteínas estruturais, enquanto as proteínas NS1, NS2A, NS2B, NS3, NS4A, NS4B e NS5 são classificadas como não estruturais (**Figura 3**). (1)

As três proteínas estruturais, tal como o nome indica, são fundamentais para a montagem do vírus. Como referido acima, as proteínas C associam-se ao material genético, envolvendo-o e formando o nucleocapsídeo. As proteínas M suportam o envelope exterior e previnem a exocitose prematura das partículas virais recém-formadas a partir das células infectadas do hospedeiro. As proteínas E compõem o envelope, medeiam a ligação do vírus aos recetores celulares do hospedeiro e promovem a fusão do vírus com a membrana dos endossomas das células alvo. O domínio III da proteína E contém um painel de determinantes antigénicos que constituem o principal alvo da resposta imunológica do hospedeiro. (1)

Relativamente às proteínas não estruturais, não existem até à data estudos específicos relativamente às suas funções. Contudo, por inferência a outros flavivírus, é esperado que NS1 e NS2A desempenhem o seu papel nas etapas da imunomodulação e regulação da replicação do RNA. A proteína NS2B deverá atuar exclusivamente como co fator da protease NS3. A proteína NS4A estará implicada no rearranjo da membrana dos vírus e a NS5, uma polimerase de RNA dependente de RNA, estará encarregue da replicação do genoma viral. (1)

Tendo em conta que as proteínas não estruturais dos vírus são um dos principais alvos de fármacos antivirais, decifrar o papel específico destas proteínas na infeção pelo Zika será um passo fundamental para o desenvolvimento de estratégias antivirais contra este agente patogénico. (1) (13)

1.4. Interação com o meio ambiente e células do hospedeiro

Relativamente à sua estabilidade em relação ao meio ambiente, foi descrito que o vírus é mais estável em meios ácidos com valores de pH compreendidos entre 6,8 e 7,4. Desta forma, meios com pH abaixo de 6,2, e acima de 7,8, promovem rearranjos das glicoproteínas E do envelope, resultando em perda de capacidade infecciosa e consequente inativação do vírus. (1)

O processo de entrada do vírus na célula alvo inicia-se com a adesão do envelope viral aos recetores das membranas celulares do hospedeiro (**Figura 4**). Destes recetores destacam-se o *Dendritic Cell-Specific Intercellular adhesion molecule-3-Grabbing Non integrin* (DC-SIGN) e diversos recetores da família das fosfatidilserinas. Após a adesão, as partículas virais são interiorizadas através de endocitose, permanecendo no interior dos endossomas. O pH ácido no interior dos endossomas potencia a fusão do envelope viral à membrana interior do endossoma, que culmina com a passagem do genoma viral para o citoplasma da célula hospedeira. Uma vez no citoplasma da célula infetada, o RNA viral atua de forma semelhante a uma molécula de RNA mensageiro celular, servindo de molde para a tradução imediata das proteínas virais fundamentais para a replicação do genoma. Após a conclusão da tradução e replicação, as novas partículas virais são montadas no retículo endoplasmático da célula e transportadas para o complexo de Golgi. Neste organelo, a proteína estrutural pré M é clivada em proteína M, contribuindo para a maturação dos viriões. O último passo consiste na libertação dos vírus recém-formados através de exocitose (**Figura 4**). Concomitantemente à replicação viral, e por mecanismos ainda pouco esclarecidos, as células infetadas iniciam o processo de autofagia. (1)

O vírus Zika tem a capacidade infetar um vasto leque de células de tecidos e espécies. Em estudos realizados com o intuito de compreender melhor o ciclo de transmissão, constatou-se que a sua replicação tem lugar nas células do aparelho digestivo e glândulas salivares do mosquito *Aedes*. Infecções experimentais realizadas em ratos de laboratório revelaram que o vírus se replica sobretudo nas células do tecido cerebral, incluindo neurónios e astrócitos. Estudos mais recentes revelam ainda a presença de partículas virais nas células da pele e células dendríticas imaturas. Esta capacidade de replicação em diversas células alvo do hospedeiro, tanto vertebrado como invertebrado, está em concordância com o ciclo de transmissão do vírus que inclui um mosquito vetor e mamíferos hospedeiros. (1)

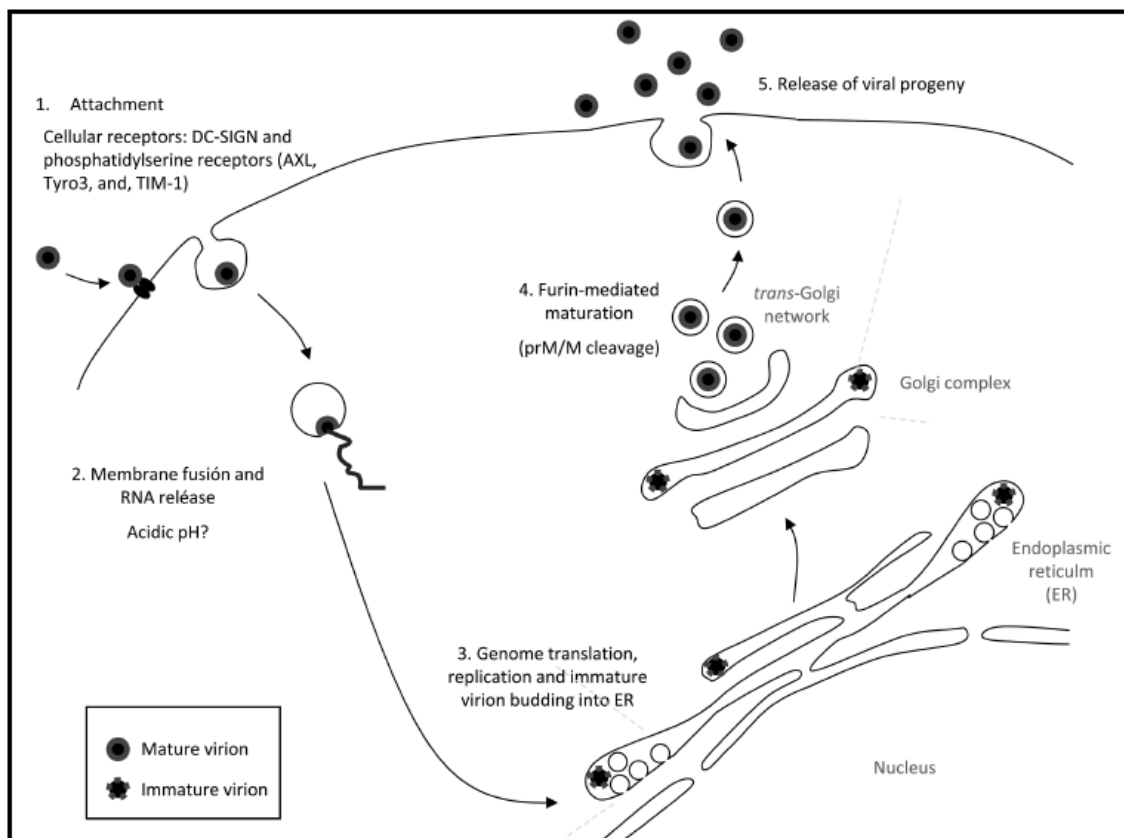


Figura 4: Representação esquemática do ciclo de vida celular do vírus Zika. Fonte: (1)

Capítulo 2: Entomologia

O vírus Zika é transmitido ao ser humano principalmente através da picada do mosquito do género *Aedes*. Durante largos anos, as doenças transmitidas por mosquitos estavam confinadas às regiões tropicais e subtropicais do globo, onde as condições climáticas são incondicionalmente favoráveis à sobrevivência dos mosquitos. Contudo, devido às alterações climáticas que assistimos nas últimas décadas, várias espécies de mosquitos foram relatadas em regiões onde nunca antes vistas. (1)

O vírus foi inicialmente isolado na espécie *Aedes africanus* em 1948 no Uganda, associado ao ciclo de transmissão selvagem da doença. O mosquito *Aedes aegypti*, o principal vetor do vírus no ciclo de transmissão urbano, é associado pela primeira vez à transmissão do vírus, em 1966, na Malásia. Atualmente, o vetor *Aedes aegypti* encontra-se presente nos cinco continentes, tendo maior representação nos continentes africano, americano e asiático. Na Europa, o mosquito *Aedes aegypti* está estabelecido em apenas algumas regiões, nomeadamente na Região Autónoma da Madeira e nos países localizados a nordeste do Mar Negro. (1) (14)

O mosquito *Aedes albopictus*, também conhecido por mosquito tigre asiático, está amplamente distribuído em termos geográficos e está presente na Ásia, em todo o continente americano, no norte da Austrália, em algumas regiões de África e no sul da Europa. Esta espécie tem a capacidade de transmitir o vírus, como comprovado no surto que ocorreu no Gabão em 2007. Contudo, estudos recentes utilizando populações de mosquitos *Aedes albopictus* capturados em várias regiões da América e Europa, demonstraram que o vírus dissemina-se para as glândulas salivares do mosquito, mas de forma pouca eficaz. Assim sendo, o *Aedes albopictus* apesar de desempenhar um papel importante na transmissão do vírus Zika, possui baixa capacidade vetorial em comparação com o *Aedes aegypti*. (1) (15) Ambas as espécies desenvolvem-se preferencialmente próximo a áreas de população humana, mas contrariamente ao *Aedes aegypti*, o *Aedes albopictus* consegue sobreviver em regiões tipicamente mais frias, justificado por uma resistência maior dos ovos às baixas temperaturas. (1)

O vírus foi também isolado noutras espécies *Aedes* e mosquitos *Anopheles*, *Culex* e *Mansonia* (Tabela 1). No entanto, apesar da suscetibilidade, o material genético do vírus apenas foi detetado na saliva dos mosquitos *Aedes vittatus* e *Aedes luteocephalus*. (1)

Inicialmente, vários estudos observacionais apontavam para o ciclo de transmissão selvagem da doença entre os mosquitos hematófagos e os primatas, com participação ocasional do ser humano. Esta teoria era fundamentada na preferência do mosquito *Aedes africanus*, na altura o único vetor conhecido, pelo sangue de primatas e outros vertebrados ao contrário do sangue do ser humano. Foi confirmado, através de testes serológicos, infeção em hospedeiros primatas como o *Macaca mulatta*, *Cercopithecus aethiops*, *Chlorocebus sabaeus*, *Erythrocebus*

patas, Pongo pygmaeus, e outros mamíferos incluindo zebras, elefantes e roedores. Contudo, os surtos epidémicos de larga escala sugerem que o vírus está adaptando-se ao ciclo de transmissão urbano e, tendo em conta que o *Aedes aegypti* e *Aedes albopictus* picam sobretudo o ser humano, é consensual que os humanos sejam, de facto, os hospedeiros primários da doença no período de tempo em que a duração e magnitude da virémia assim o permite. (1) (13)

Tabela 1: Método, local e ano do primeiro relato de mosquitos associados ao vírus Zika. Fonte: (1)

Espécie	Método	Local e ano do primeiro relato
<i>Aedes africanus</i>	Isolamento do vírus	Floresta Zika-Uganda, 1948
<i>Aedes aegypti</i>	Isolamento do vírus	Malásia, 1966
<i>Aedes luteocephalus</i>	Isolamento do vírus	Senegal, 1968
<i>Aedes vittatus</i>	Isolamento do vírus	Senegal, 1968
<i>Aedes dalzieli</i>	Isolamento do vírus	Senegal, 1968
<i>Aedes metallicus</i>	Isolamento do vírus	Senegal, 1968
<i>Mansonia uniformis</i>	Isolamento do vírus	Senegal, 1968
<i>Aedes fowleri</i>	Isolamento do vírus	Senegal, 1968
<i>Aedes minutus</i>	Isolamento do vírus	Senegal, 1968
<i>Aedes neoafricanus</i>	Isolamento do vírus	Senegal, 1968
<i>Aedes tarsalis</i>	Isolamento do vírus	Senegal, 1968
<i>Aedes apicoargenteus</i>	Isolamento do vírus	República Centro Africana, 1969
<i>Aedes furcifer-taylori</i>	Isolamento do vírus	Senegal, 1969
<i>Annopheles gambiaes.</i>	Isolamento do vírus	Senegal, 1969
<i>Aedes opok</i>	Isolamento do vírus	República Centro Africana, 1976-1980
<i>Aedes taylori</i>	Isolamento do vírus	Senegal, 1988-19991
<i>Aedes albopictus</i>	Epidemiologia	Gabão, 2007
<i>Aedes hirsutus</i>	Epidemiologia	Senegal, 2011
<i>Aedes unilinaetus</i>	Epidemiologia	Senegal, 2011
<i>Culex perfuscus</i>	Epidemiologia	Senegal, 2011
<i>Anopheles coustani</i>	Epidemiologia	Senegal, 2011

2.1. Mosquito *Aedes aegypti*

O *Aedes aegypti* é um mosquito da família *Culicidae* que caracteriza-se morfológicamente pela sua dimensão inferior a 1 centímetro de comprimento e pela sua cor negra com várias manchas brancas no corpo e patas (Figura 5). (16)



Figura 5: Mosquito *Aedes aegypti*. Fonte: CDC - <https://phil.cdc.gov/phil/details.asp?pid=2165>

Além do papel estabelecido na transmissão do vírus Zika, o mosquito é também vetor de outras doenças febris como a Dengue, a Febre Amarela e a Chikungunya. Os mosquitos tornam-se infetados após picarem um indivíduo infetado pelo vírus na fase ativa da doença, e transmitem-no a outros indivíduos por meio da sua atividade hematófaga. (16) (17)

O seu ciclo de vida é complexo e envolve mudanças dramáticas a nível morfológico e ecológico (**Figura 6**). As fêmeas adultas depositam centenas de ovos na face interna de recipientes com água numa zona imediatamente acima desta. A variedade dos recipientes onde desovam é notável e, tigelas, copos, baldes, bacias, caleiras, fontes, pneus, pratos de animais, vasos ou qualquer outro recipiente que armazene água são ótimos criadouros. São postos ovos durante vários dias e em diversos recipientes, de modo a garantir a sobrevivência dos ovos, e estes podem resistir até um ano à dessecação. Quando imersos novamente em água, como consequência da chuva ou da ação humana, e reunidas as condições ideais de temperatura, dá-se a eclosão dos ovos e surgem as larvas. Nos dias seguintes, as larvas alimentam-se da matéria orgânica presente na água, mudam de revestimento 3 vezes e passam por 4 estádios de desenvolvimento larvar. Ao quinto dia, a larva já adquiriu energia e tamanho suficiente, e dá-se a metamorfose, passando de larva a pupa. As pupas não se alimentam, apenas mudam de forma até que o corpo do mosquito adulto se forme e irrompa a pele da pupa. Esta fase é muito rápida e dura em média 2 a 3 dias. Em condições ideais um ovo leva cerca de 7 a 10 dias para tornar-se num mosquito adulto. O mosquito, por sua vez, tem uma esperança de vida de cerca

3 semanas. Assim, o ciclo de vida do *Aedes aegypti* engloba uma fase aquática (ovo, larva e pupa) e uma fase terrestre (mosquito adulto). (16) (18) (19)



Figura 6: Ciclo de vida do mosquito *Aedes aegypti*: 1- Ovos; 2- Larvas; 3- Pupas; 4- Mosquitos adultos; Fonte: CDC - https://www.cdc.gov/dengue/entomologyecology/m_lifecycle.html

Esta espécie alimenta-se do néctar de plantas, sucos de frutas e outros açúcares vegetais que são a sua principal fonte de energia. Apenas as fêmeas adultas possuem atividade hematófaga de modo a obter nutrientes para produzir os ovos e concluir o ciclo de reprodução da espécie. O mosquito macho contribui apenas para a procriação da espécie e não pica seres vertebrados. As fêmeas podem picar vários seres humanos durante cada período de alimentação sem que as vítimas se apercebam. Na grande maioria das vezes, aproximam-se do hospedeiro pela retaguarda, quase inaudivelmente, e têm especial predileção pelos membros inferiores e superiores, sobretudo os tornozelos e cotovelos. O mosquito pica sobretudo durante o dia e os seus picos de atividade são aproximadamente duas horas após o nascer do sol e várias horas antes do pôr do sol. Embora muito pouco comum, esta espécie pode também picar durante a noite. Preferencialmente picam dentro das habitações ou em espaços abertos muito próximas a estas, e têm como alvo maioritário o ser humano. Contudo, podem também picar outros animais como cães, gatos e outros animais domésticos. (16) (18) (19) (20)

Na época atual, a distribuição mundial deste mosquito está associada a climas tropicais e subtropicais, reunindo condições ideais de sobrevivência em locais com temperaturas médias mensais de 10°C nos meses de Inverno. Estes locais situam-se preferencialmente entre as latitudes 35°N e 35°S do globo terrestre (**Figura 7**). Existem aparições esporádicas do mosquito fora destas latitudes, porém com dificuldade em estabelecer população nesses locais devido à incapacidade de sobreviver nos meses de inverno. Ainda assim, considerando as alterações

climáticas globais previstas, o mosquito *Aedes aegypti* terá, muito provavelmente, condições para expandir a sua presença a outras latitudes e, conseqüentemente, as doenças transmitidas por ele, uma vez que o mosquito reproduz-se mais rapidamente e pica com mais frequência em climas quentes. (14)

A disseminação do mosquito *Aedes Aegypti* está associada, principalmente, à circulação de mercadoria e pessoas entre os vários países e continentes, proporcionando o transporte do mosquito nas várias fases do seu desenvolvimento. Desta forma, a disseminação pode ser causada, não apenas pela migração ativa dos mosquitos, mas também pelo transporte passivo do mosquito adulto ou dos seus ovos através de automóveis, navios, comboios e aviões. Outro fator chave da sua rápida expansão deve-se à excelente adaptação às zonas urbanas, com ótimo aproveitamento dos recipientes domésticos e peri-domésticos, com ou sem vegetação por perto, para reproduzir-se e colocar os seus ovos. (14)

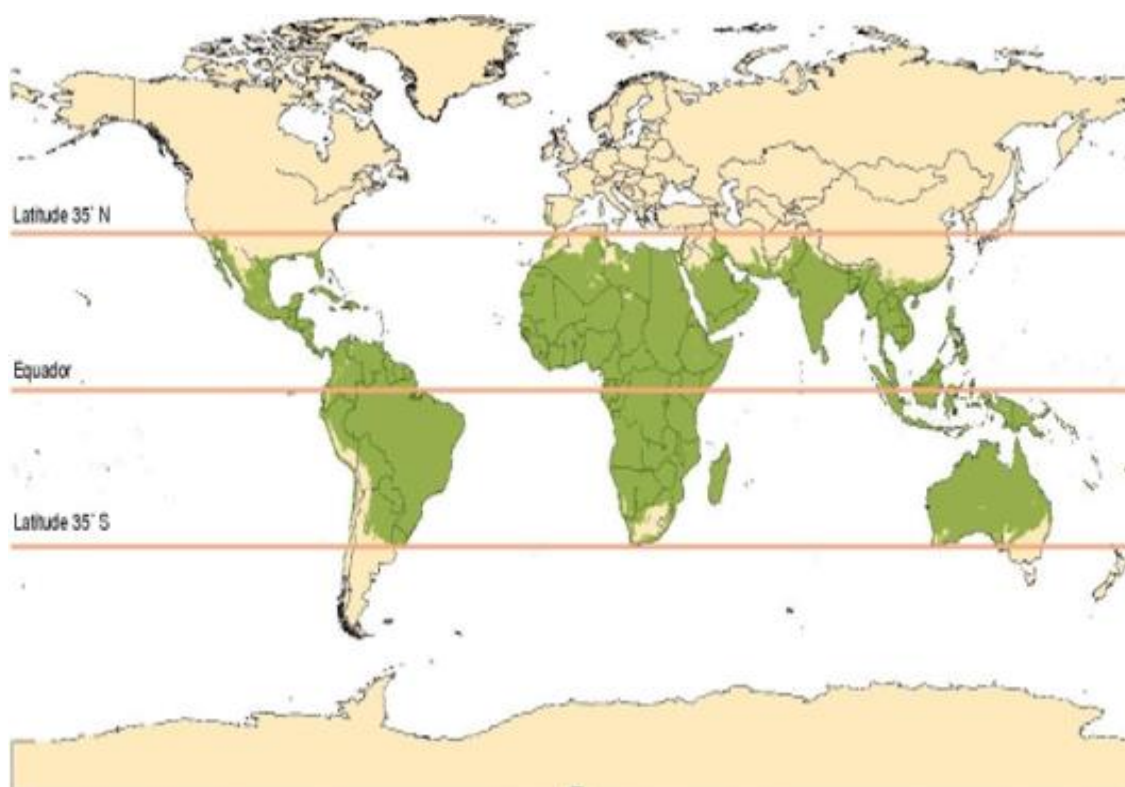


Figura 7: Mapa mundo representativo das áreas com condições climáticas ideais (a verde) ao estabelecimento do mosquito *Aedes aegypti*. Fonte: Instituto da Administração da Saúde e Assuntos Sociais da Região Autónoma da Madeira - <http://doc.iasaude.pt/mosquito/index.php/mosquito/mosquito-no-mundo>

Capítulo 3: Doença do vírus Zika

3.1. Vias de transmissão

Sendo a doença por vírus Zika uma arbovirose, originalmente foi aceite que a doença era transmitida exclusivamente pela picada do mosquito *Aedes* infetado pelo vírus. Porém, à medida que o impacto da epidemia foi crescendo, novas evidências científicas vieram a refutar essa teoria.

3.1.1. Transmissão vetorial

Como referido no capítulo da entomologia, o vírus Zika é principalmente transmitido ao ser humano através da picada do mosquito *Aedes aegypti* ou *Aedes Albopictus* infetado (**Figura 8**). Após picar uma pessoa infetada no período virémico da doença, o mosquito ingere pequenas quantidades de sangue contendo o vírus. Semelhantemente a outros flavivírus, o vírus Zika replica-se no intestino e glândulas salivares do mosquito. Após um período de incubação de 5 a 10 dias, o vírus pode ser encontrado na saliva do mosquito, aumentando a probabilidade de inoculação deste através de futuras picada. (21)

Após a inoculação da saliva infetada do mosquito na pele do ser humano, o vírus invade os queratinócitos e células de Langerhans da epiderme, e os fibroblastos subcutâneos. Os recetores de membrana Tyro3, AXL e TIM-1 presentes nos fibroblastos e queratinócitos, assim como o recetor DC-SIGN das células de Langerhans, permitem a adesão e a endocitose do vírus. A infeção primária do tecido cutâneo origina uma resposta imune local através do aumento da transcrição de RIG-1 e MDA5, dois recetores citoplasmáticos de reconhecimento de partículas virais que desencadeiam a resposta antiviral intracelular através da ativação da *Mitochondrial antiviral-signaling protein (MAVS)*, e através do aumento da expressão do interferão alfa e beta. Uma vez que o vírus Zika aumenta a sua capacidade de replicação induzindo a autofagia das células hospedeiras, uma forma do vírus escapar aos mecanismos antivirais intracelulares, a carga viral das células infetadas é geralmente atenuada através da produção intracelular de inibidores da autofagia. Apesar destes mecanismos imunológicos, uma parte da carga viral local pode propagar-se a outros órgãos através da corrente sanguínea ou do sistema linfático, sobretudo ao sistema nervoso central, músculo-esquelético, miocárdio e placenta. (21)

A pobreza é um fator agravante que favorece a transmissão de doenças infecciosas. As arboviroses atingem mais frequentemente comunidades subdesenvolvidas com poucas condições de saneamento. A sobrelotação populacional, a falta de água canalizada, a presença de depósitos de água estagnada, os esgotos domésticos e lixo espalhado pelas ruas ou terrenos contribuem fortemente para as condições ótimas da transmissão da doença. O recente surto de

Zika que ocorreu no Brasil teve maior incidência em áreas de maior pobreza. Dos cerca de 1,5 milhões de casos de Zika reportados no Brasil, a esmagadora maioria dos casos teve lugar nos estados mais pobres do Nordeste do país, nomeadamente em Pernambuco, Baía e Paraíba. Contudo, a prevalência de mosquitos Aedes não é exclusiva de regiões subdesenvolvidas, podendo procriar-se em regiões desenvolvidas e picar qualquer pessoa. (21)

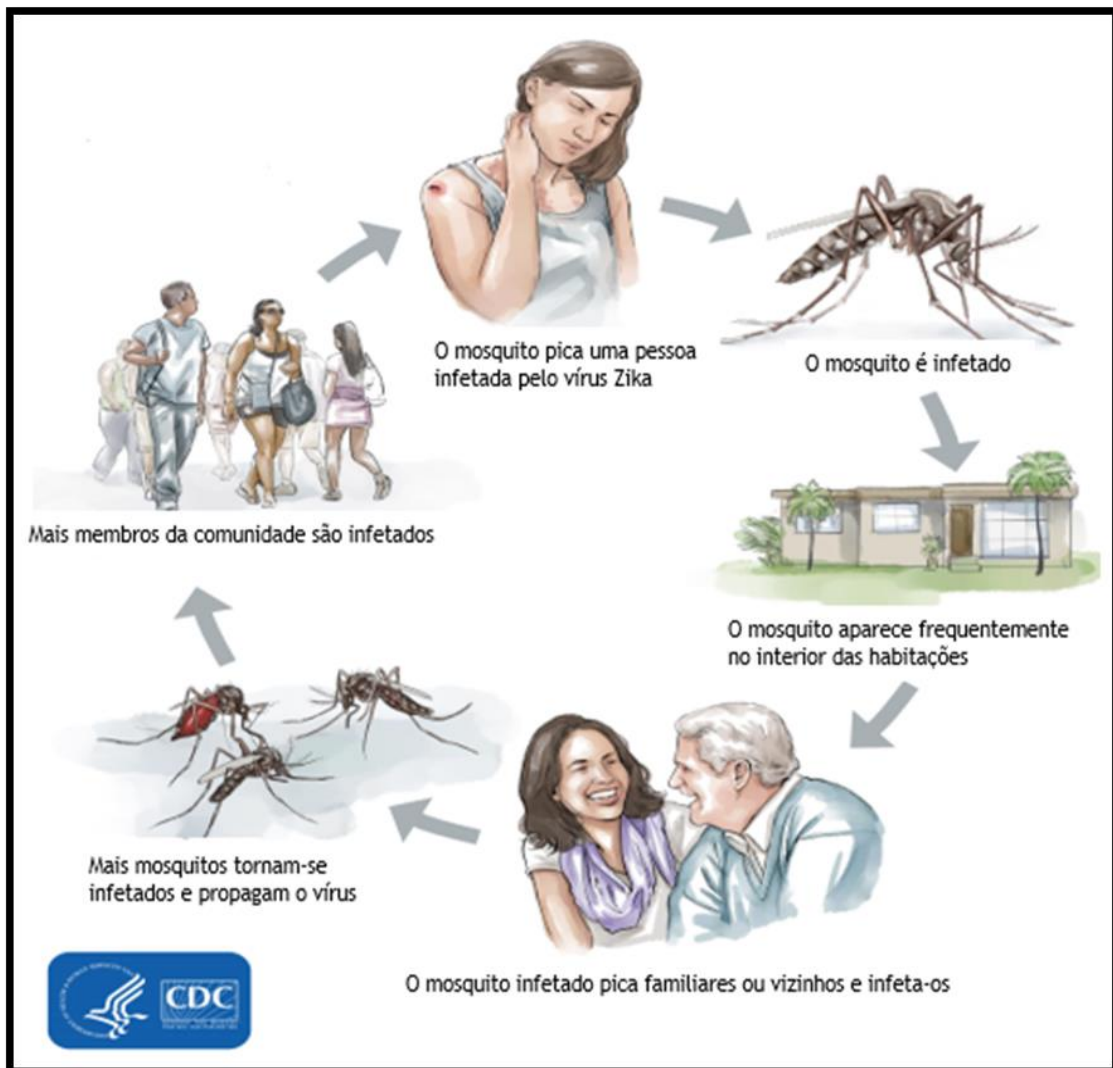


Figura 8: Ciclo de transmissão vetorial do vírus Zika. Adaptado da página do CDC - <https://www.cdc.gov/zika/pdfs/zika-transmission-infographic.pdf>

3.1.2. Transmissão sexual

A transmissão sexual da infeção por vírus Zika foi ponderada, pela primeira vez, após um caso reportado no Colorado, EUA. Um homem que regressou do sudeste do Senegal em 2008, apresentou sintomas comuns da doença do vírus Zika. Quatro dias após o início dos sintomas, o paciente apresentou sinais compatíveis com hematospermia e, no mesmo dia, a sua mulher

desenvolveu os mesmos sintomas iniciais do marido. A companheira negou ter viajado para fora do país e confirmou uma relação sexual desprotegida com o marido um dia após o seu regresso. A infeção por Zika foi confirmada em ambos os pacientes por testes serológicos, mas a presença do vírus no sêmen do marido não foi investigada. (22)

Em dezembro de 2013, durante o surto que ocorreu no Taiti, um homem de 44 anos desenvolveu sintomas compatíveis com a infeção por Zika, não tendo sido recolhidas amostras na fase aguda da doença. Duas semanas após a resolução dos sintomas, o aparecimento de vestígios de sangue no esperma motivou a sua investigação etiológica. Os exames complementares realizados excluíram causas como infeção ou neoplasia do aparelho urinário, prostatite, uretrite e cistite. Foram recolhidas amostras de sangue, urina e esperma que, testadas através de *Reverse Transcription-Polymerase Chain Reaction* (RT-PCR), confirmou a presença de RNA do vírus Zika apenas nas amostras de urina e esperma. Na tentativa de comparar a carga viral de ambas as amostras positivas, foram realizadas as respetivas quantificações e chegou-se ao resultado de $1,1 \times 10^7$ cópias/ml no esperma e $3,8 \times 10^3$ cópias/ml na urina. Ainda no mesmo estudo, procedeu-se à cultura de células de Vero inoculadas com sêmen e urina infetada pelo vírus. Após um período de incubação de 6 dias detetou-se a replicação do vírus na cultura de células contaminadas pelo sêmen, o que não se verificou na cultura de células contaminadas com urina. Este estudo permitiu concluir que o vírus Zika presente no sêmen apresenta elevada capacidade replicativa, o que implica a necessidade de consideração da importância da transmissão sexual no contexto epidemiológico da doença. O facto de o vírus não ter sido identificado no sangue sugere que a replicação viral no aparelho reprodutor masculino ocorre por períodos superiores à fase de virémia da doença. (23)

O estudo acima mencionado vai ao encontro dos resultados obtidos anteriormente num ensaio realizado em javalis com o objetivo de estudar outro flavivírus, o vírus da Encefalite Japonesa. O vírus foi isolado no sêmen de javalis previamente infetados, e após a inseminação artificial do sêmen infetado em javalis fêmeas saudáveis, estas desenvolveram virémia mais tarde. (23)

Hoje, sabe-se que o vírus pode ser detetado tanto no sêmen como no trato genital feminino. A transmissão sexual do vírus Zika foi relatada do sexo masculino para o sexo feminino, do sexo masculino para o sexo masculino e do sexo feminino para o sexo masculino. Demonstrou-se também que o vírus Zika pode persistir no sêmen de homens tanto sintomáticos como assintomáticos. Em média, o vírus permanece no sêmen de homens sintomáticos durante 188 dias. Porém, já foram descritos casos com persistência do vírus no sêmen até 8 meses após o início dos sintomas. Por outro lado, em homens assintomáticos, o vírus permanece no sêmen, em média, 39 dias após o regresso de áreas afetadas. Há estudos em andamento para esclarecer por quanto tempo o vírus permanece no trato genital feminino, e o período de tempo que este pode ser transmitido aos seus parceiros sexuais. (24) (25) (26)

A exposição sexual inclui relação sexual sem preservativo com uma pessoa que vive ou tenha regressado de uma área endémica. A natureza da exposição sexual pode ser vaginal, anal e oral, bem como a partilha de brinquedos sexuais. A transmissão da doença de uma pessoa com Zika para o seu parceiro sexual pode ocorrer antes do início dos sintomas, durante a fase aguda da doença ou mesmo após a resolução dos sintomas. A utilização de preservativo masculino ou feminino, do início ao fim de todas as relações, pode reduzir a probabilidade de transmissão da doença através da relação sexual. Contudo, não existe até ao momento provas da total eficácia do preservativo na prevenção da infeção pelo vírus Zika. A dimensão do vírus varia entre 42 a 52 nanómetros, enquanto os tamanhos dos poros dos preservativos de látex variam entre 2 a 7 micrómetros. O estudo da eficácia do preservativo é ainda mais urgente se considerarmos que outros agentes sexualmente transmissíveis, tais como o Vírus do Papiloma Humano (VPH), podem ser transmitidos sexualmente mesmo com a utilização de preservativo. Assim sendo, a abstinência sexual é a única medida capaz de eliminar totalmente o risco de transmissão sexual do vírus Zika. (25) (27)

3.1.3. Transmissão vertical

Após o aumento inesperado de casos de microcefalia congénita no Brasil em 2015, sobretudo nas regiões mais afetadas pelo vírus Zika, as autoridades de saúde locais suspeitaram da possibilidade de transmissão intrauterina do vírus. Apesar desta via de transmissão ser incomum na família *Flaviviridae*, a hipótese de infeção congénita foi confirmada após deteção do vírus em culturas de líquido amniótico, placenta e tecido cerebral fetal. Em outubro de 2015, uma autópsia realizada a um feto de 32 semanas com diagnóstico prévio de microcefalia e mau prognóstico clínico, revelou danos cerebrais severos. Utilizando o método RT-PCR detetou-se a presença do vírus Zika no tecido cerebral com uma carga viral de 6.5×10^7 cópias de RNA por miligrama de tecido. Através do mesmo método, foi realizada a pesquisa de outros flavivírus e agentes relevantes na gravidez como Citomegalovírus (CMV), Rubéola, Varicela-Zóster, Herpes simples, Parvovírus B19, Enterovírus e *Toxoplasma gondii*, tendo estes sido negativos. Em novembro do mesmo ano foi detetada, pela primeira vez, a presença do genoma do vírus Zika em amostras de líquido amniótico de duas mulheres grávidas, cujos fetos apresentavam microcefalia nas ecografias. Estas gestantes desenvolveram sintomatologia compatível com a doença do vírus Zika na 18ª e 19ª semana de gestação. Na 20ª semana, a ultrassonografia fetal evidenciou calcificações cerebrais e confirmou-se o diagnóstico de microcefalia fetal na 28ª semana. A pesquisa do genoma viral, realizada na 28ª semana, em amostras de sangue e urina das gestantes foi negativa, porém no líquido amniótico foi positiva. Constatou-se ainda uma carga viral no líquido amniótico muito superior em comparação com a carga viral média das amostras séricas da infeção aguda no adulto. (12) (27) (28) (29)

A evolução clínica do feto na infeção congénita é díspar, podendo variar entre uma apresentação assintomática ao nascimento ou distúrbios neurológicos graves, incluindo morte fetal. A microcefalia grave e outros defeitos neurológicos observados em muitos fetos ou recém-nascidos são mais frequentes quando a mãe é infetada no primeiro ou no início do segundo trimestre da gravidez. Esta conclusão é baseada no grande número de casos reportados no Brasil de fetos ou recém-nascidos com defeitos teratogénicos cujas mães, no primeiro e início do segundo trimestre, tinham história de viagem para região endémica, apresentaram sintomas compatíveis com a doença ou obtiveram confirmação diagnóstica laboratorial da infeção. A Síndrome Congénita do Zika é abordada no capítulo 2. (30)

Contrariamente à transmissão intrauterina, a infeção perinatal do feto ocorre nos casos em que a mãe é infetada pelo vírus nas 2 semanas que antecedem o parto, e a transmissão ocorre no momento intraparto. Na génese desta transmissão está o contacto do feto com o sangue infetado da mãe durante o parto. Nestes casos, os recém-nascidos são assintomáticos ou desenvolvem sinais e sintomas benignos semelhantes à doença no adulto. (27)

3.1.4. Amamentação

O RNA viral foi detetado por RT-PCR em amostras de leite materno de mulheres infetadas. No entanto, não foram identificadas partículas virais replicativas em cultura de células de Vero inoculadas com leite materno infetado. Até à data, não há evidência de transmissão da infeção pela amamentação, pelo que os seus benefícios, para a mãe e para o recém-nascido, são superiores ao risco potencial de transmissão do vírus Zika através do leite materno. Por esta razão, a DGS recomenda a amamentação, inclusive em áreas risco. (17) (24) (31)

3.1.5. Transfusão de sangue e derivados

A Polinésia Francesa, no sul do Pacífico, foi umas das regiões mais afetadas pelo surto do vírus Zika, com uma estimativa de 28.000 casos prováveis, traduzindo o atingimento de 11% da população. Até à data, a transmissão do vírus através de transfusões de sangue ou derivados ainda não tinha sido investigada. Com base nos relatos da transmissão de outros arbovírus através de transfusões sanguíneas a partir de dadores tanto sintomáticos como assintomáticos, várias medidas foram implementadas para prevenir e investigar esta via de transmissão. De acordo com os critérios de doação do banco de sangue da Polinésia Francesa, todos os dadores foram previamente submetidos a uma avaliação médica, além do preenchimento prévio de um questionário, e apenas os voluntários assintomáticos foram autorizados a prosseguir a doação. Procedeu-se à análise de 1505 amostras de sangue de dadores assintomáticos através do teste de ácidos nucleicos (TAN) e observou-se que 2,8% das amostras (n=42) continham RNA viral

detetável, indicando o potencial de transmissão do vírus através de transfusões sanguíneas. Adicionalmente, foi realizada a cultura em células de Vero de 34 amostras com resultados de RT-PCR positivos com o objetivo de detetar a capacidade replicação do vírus. Não foi realizada a inoculação das restantes 8 amostras com teste TAN positivo por insuficiência quantitativa das respetivas amostras. Das 34 amostras inoculadas, obtiveram-se 3 culturas positivas. Contudo, as condições de armazenamento das unidades de sangue não foram ótimas, com vários ciclos de congelação e descongelação, potenciando a probabilidade de falsos negativos do estudo. (32)

A virémia durante o período sintomático da doença pode chegar às 8.1 milhões de cópias por mililitro de plasma, que tipicamente tem uma duração de 1 a 2 semanas e constitui o período de dádiva com maior risco de transmissão. Após a colheita de sangue, o material genético viral é detetado nas unidades de sangue por períodos de tempo maiores quando comparadas com unidades exclusivas de plasma ou outros componentes sanguíneos. Este período mais longo de deteção do RNA do vírus foi atribuído ao componente eritrocitário do sangue total. O vírus pode ser detetado nas unidades de sangue total até 58 dias após a colheita do mesmo. (26) (33)

A maioria das pessoas infetadas pelo vírus Zika não apresenta sintomas, o que dificulta a suspeita de infeção entre os dadores de sangue. Deste modo, a triagem do dador de sangue com base num questionário, sem a realização de testes laboratoriais, não é suficiente para identificar dadores infetados em áreas com transmissão ativa do vírus, em razão da alta taxa de infeção assintomática. Um dos aspetos mais importantes relacionados com a segurança dos bancos de sangue é garantir que o sangue doado não seja prejudicial para o receptor. Uma das funções exercidas pelo CDC na manutenção da segurança do suprimento de sangue é auxiliar os hospitais e os departamentos de saúde na investigação dos relatos de potencial transmissão de doenças infecciosas. Até o momento, não houve confirmação de casos de transmissão de Zika por transfusão de sangue nos EUA. No entanto, casos de transmissão do vírus por transfusão de plaquetas têm sido documentados no Brasil. (34)

A 26 de agosto de 2016, a *Food and Drug Administration* (FDA) emitiu orientações revisadas, recomendando que todos os bancos de sangue de estados e territórios dos EUA examinassem individualmente as unidades de sangue total doadas com testes de triagem de sangue autorizado pela FDA. As dádivas de sangue que obtiverem rastreio positivo para o vírus Zika deverão ser removidas do suprimento de sangue ou submetidas a tecnologia de redução de agentes patogénicos para concentrados de plaquetas ou de plasma. (33) (34)

3.1.6. Exposição em ambiente laboratorial

Até ao momento, existem 5 casos relatados com elevada probabilidade de infeção pelo vírus Zika adquiridos no meio laboratorial. Apesar da via de transmissão não ter sido claramente estabelecida em nenhum dos casos, o CDC definiu uma série de recomendações de modo a

garantir a segurança dos profissionais e técnicos de laboratório. As amostras de indivíduos com suspeita de infeção pelo vírus devem ser manuseadas de acordo com a Norma de Precauções Padrão do *Healthcare Infection Control Practices Advisory Committee*, juntamente com as precauções de biossegurança nível 2, conforme descrito no manual CDC/NIH *Biosafety in Microbiological and Biomedical Laboratories*, 5ª edição. Estas medidas são as mais adequadas para o manuseamento das amostras e incluem o uso de luvas, bata de laboratório e proteção ocular ao manusear as amostras. Os laboratórios devem efetuar uma avaliação de risco para determinar se há procedimentos ou amostras que possam exigir níveis superiores de confinamento biológico. Procedimentos com potencial de gerar aerossol, por exemplo, devem ser realizados em um armário de segurança biológica. (35)

3.2. Manifestações clínicas

A grande maioria dos indivíduos adultos picados pelo mosquito infetado, cerca de 80%, são assintomáticas. Nos restantes casos, os sintomas e sinais clínicos da doença são, em regra geral, ligeiros e autolimitados, à semelhança de outras infeções por arbovírus. As manifestações clínicas aparecem 3 a 12 dias após a picada, período compatível com a incubação do vírus, e desaparecem ao fim de 4 a 7 dias. (4) (24) (36)

As descrições dos casos da doença em África e no Brasil caracterizam a doença do vírus Zika como um quadro febril de início agudo acompanhado de cefaleias e exantema maculopapular pruriginoso. O exantema surge, tipicamente, no segundo dia e pode acometer a face, o tronco, os membros, a palma das mãos e a planta dos pés. Em média, dura 6 dias mas pode persistir entre 2 a 14 dias. A febre cede 1 a 2 dias após o aparecimento do exantema e habitualmente é baixa. Contudo, existem relatos de casos no Brasil de febre alta, atingindo os 39° C. Outros sintomas frequentes incluem mialgias, artralgias e dor lombar ligeira, mas diferentemente dos casos de Chikungunya, as dores são menos intensas e acometem com maior frequência as mãos, os joelhos e os tornozelos. As dores tendem a melhorar 1 semana após o seu início, com duração média de 3 a 5 dias. A conjuntivite tem sido frequentemente relatada e, carateristicamente, é hiperémica e não apresenta secreção purulenta. Podem ocorrer ainda outras manifestações pouco específicas como anorexia, náuseas, vômitos, vertigem, dor retro orbital e hematospermia, embora menos comuns. (5) (21)

Dado a semelhança da apresentação clínica da doença do vírus Zika com outras arboviroses, o diagnóstico diferencial é feito, principalmente, com a Dengue e Chikungunya. Na **Tabela 2** são descritas as principais diferenças entre as manifestações clínicas das três doenças transmitidas pelo mosquito *Aedes*. (5)

As manifestações da doença por vírus Zika em idade pediátrica depende da via de transmissão da infeção. Na infeção perinatal, tal como na infeção através da picada do

mosquito, os recém-nascidos apresentam sintomatologia benigna semelhante ao adulto. No entanto, as dores musculares e articulares são muitas vezes difíceis de identificar nesta faixa etária, manifestando-se por irritabilidade, dor à palpação e à mobilização do bebé. Foram estudados dois casos de transmissão perinatal, no qual um dos bebés não apresentou qualquer sinal ou sintoma da doença, enquanto o outro bebé manifestou exantema maculopapular difuso. Atualmente, não existe registo de microcefalia ou outras alterações neurológicas em bebés que foram infetados no momento do parto. As infeções congénitas que ocorrem na última metade da gravidez foram associadas à restrição do crescimento intrauterino e défice do desenvolvimento cognitivo pós-parto. Por sua vez, as infeções que têm lugar no primeiro e início do segundo trimestre da gravidez podem dar origem à Síndrome Congénita do Zika, que inclui um padrão de defeitos de malformação dos fetos infetados. A síndrome Congénita do Zika é descrita no capítulo 2. (21) (27) (30) (31)

A infeção pelo vírus Zika foi igualmente associada ao número crescente de complicações neurológicas após o período agudo da doença, com especial foco para a SGB. Esta síndrome associada à infeção pelo vírus Zika é descrita no capítulo 2. (37)

Tabela 2: Manifestações clínicas mais frequentes das febres provocadas pelo vírus Zika, Dengue e Chikungunya. Fonte: (5), adaptado.

Sintoma	Zika	Dengue	Chikungunya
Febre (Intensidade)	+	+++	++
Mialgia	+	+++	++
Exantema	+++	+	++
Artralgia	+	+/-	+++
Cefaleia	+	+++	+
Conjuntivite	+++	-	++
Discrasia hemorrágica	-	++	+/-
Choque	-	+++	+/-

3.3. Diagnóstico

Os achados laboratoriais são pouco específicos sendo, por isso, pouco úteis para o diagnóstico. Estes incluem linfopenia, neutropenia, trombocitopenia e ligeira elevação das enzimas hepáticas, da lactato desidrogenase (LDH), da proteína C reativa, do fibrinogénio e da ferritina. (27)

As amostras de rotina, predominantemente sangue e urina, devem ser enviadas para o INSA ou para laboratórios com capacidade instalada para o diagnóstico. Estas devem ser acompanhadas do respetivo formulário (**Anexo 1**), termo de responsabilidade e transportadas em meio refrigerado a 4 °C por períodos de até dois dias de acordo com as normas de transporte, uma vez que o RNA viral degrada-se facilmente. (38)

O período de virémia é, em média, de 5 dias e o de virúria de 10 dias. Através de métodos de biologia molecular e RT-PCR, a deteção do RNA e antigénios virais pode ser realizada no sangue, plasma ou soro até 5 dias após o início dos sintomas, e do 2º até ao 10º dia na urina. No Centro de Estudos de Vetores e Doenças Infeciosas do Instituto Nacional de Saúde Doutor Ricardo Jorge (CEVDI/INSA) o RNA do vírus Zika é detetado após extração dos ácidos nucleicos das amostras por RT-PCR em tempo real. Nas amostras positivas é posteriormente realizada uma RT-PCR convencional para que os produtos de amplificação sejam purificados e sequenciados. Um resultado positivo através de métodos de biologia molecular confirma de forma inequívoca a suspeita clínica de infeção e a análise das sequências obtidas permite identificar a linhagem da estirpe viral. Um resultado negativo com grau elevado de suspeita clínica obriga à verificação das condições de transporte das amostras ou do intervalo de tempo entre o início dos sintomas e colheita das amostras biológicas. Em ambos os casos, o teste serológico de uma amostra de sangue colhida a posteriori pode contribuir para o esclarecimento da dúvida. (24) (38)

A saliva foi testada como amostra alternativa para o diagnóstico molecular. O RNA viral pode ser detetado na fase aguda da doença neste tipo de amostra, mas a sensibilidade e o período de positividade do teste molecular na saliva são inferiores às amostras de sangue ou urina, pelo que não está recomendada por rotina. (1)

Os anticorpos anti-Zika são detetáveis no soro normalmente a partir do 3º (IgM) e 4º dia (IgG) após início dos sintomas. Os anticorpos IgM persistem pelo menos durante 3 meses e os anticorpos IgG provavelmente persistem durante muitos anos. No CEVDI/INSA as amostras de soro são testadas através do método *Immunofluorescence Antibody Assay* (IFA). Um resultado negativo através do teste serológico exclui o contacto com vírus Zika e outros flavivírus. Devido à possibilidade de reação cruzada dos testes serológicos com os outros flavivírus, o resultado positivo obriga a avaliação serológica de outros flavivírus com respetiva titulação da amostra ou a análise de uma segunda amostra, colhida pelo menos com dez dias de intervalo relativamente à anterior, para identificação de seroconversão ou confirmação por teste de neutralização (**Figura 9**). (38)

Os resultados serológicos devem ser interpretados em articulação com os dados clínicos e de acordo com a eventual exposição anterior do doente a outras infeções por flavivírus, nomeadamente o vírus de Dengue. É essencial que seja conhecido o histórico de vacinas que possam interferir com a interpretação dos resultados serológicos, sobretudo as vacinas da Febre Amarela, Encefalite Japonesa e Encefalite Transmitida pela Carraça. O diagnóstico diferencial,

assim como a suspeita de eventual co-infecção, deve ser feito com outras doenças transmitidas por mosquitos, tais como a Dengue e a Chikungunya. A Malária, apesar de ser transmitida por outro vetor e ser provocada por um *Plasmodium*, também deve ser considerada no diagnóstico diferencial (Figura 9). (24) (38)

Na natureza das amostras enviadas ao laboratório, a urina tem maior valor diagnóstico, uma vez que a virúria prolonga o período de deteção do vírus até pelo menos ao 10º dia após início dos sintomas. (38)

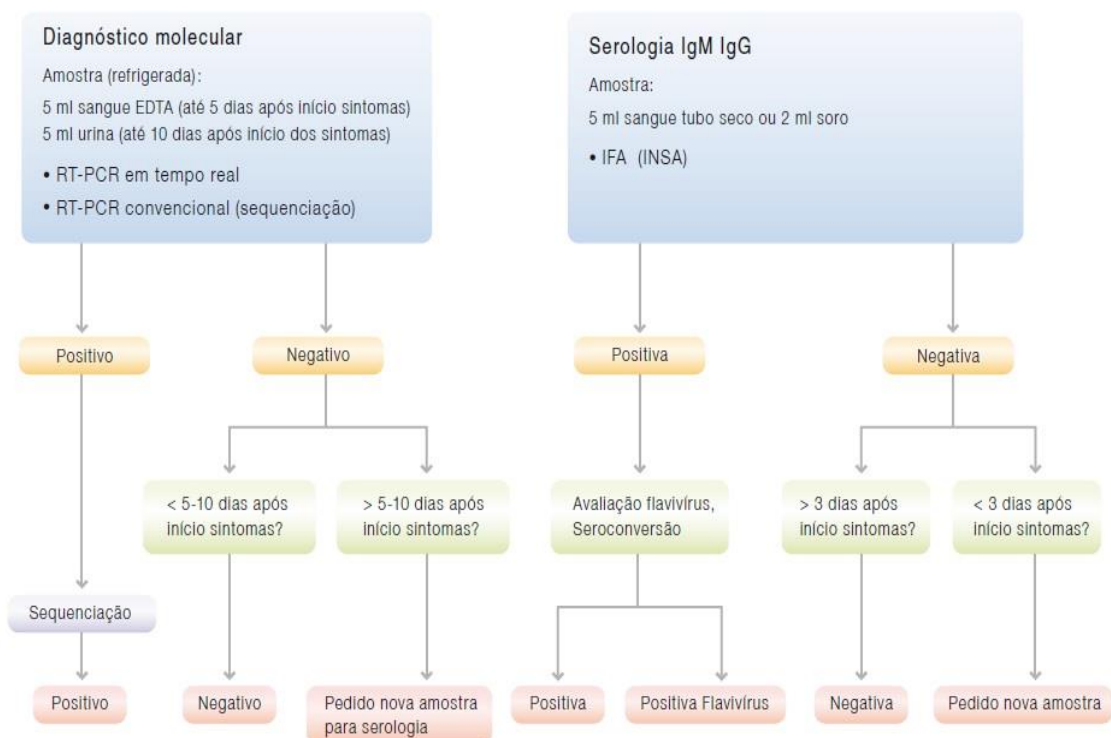


Figura 9: Algoritmo utilizado no diagnóstico de Zika nos laboratórios do CEVDI / INSA. Fonte: Boletim Epidemiológico do Instituto Nacional de Saúde Doutor Ricardo Jorge. (38)

Estima-se que um grande número de casos de doença do vírus Zika sejam subdiagnosticados devido à sua apresentação clínica não específica, à semelhança desta com outras arboviroses e pela coexistência de Zika em muitas áreas com transmissão ativa de outros flavivírus. De igual modo, a reação cruzada nos testes serológicos de anticorpos anti-Zika com o vírus dengue, ou vice-versa, conduzem muitas vezes a erros ou dúvidas no diagnóstico. A análise de anticorpos IgM contra a Dengue demonstrou níveis elevados de reatividade cruzada em pacientes infetados com Zika, situação que pode levar ao diagnóstico errado de doença de Dengue em vez de doença do vírus Zika. Num caso descrito de um paciente previamente infetado pelo vírus Zika, foi-lhe atribuído erradamente o diagnóstico de febre de Dengue devido à positividade dos resultados serológicos IgM e IgG contra o vírus de Dengue. No entanto, os testes moleculares de amostras biológicas comprovaram apenas a presença do vírus Zika.

Este caso reforça ainda mais a necessidade de desenvolver testes serológicos mais específicos, uma vez que os testes comerciais atuais podem induzir em erro ou implicar a necessidade de confirmação do diagnóstico através de outros métodos adicionais como testes de neutralização ou comprovação de seroconversão. A colaboração entre os clínicos e os técnicos do laboratório é essencial para a identificação de novos casos, para o esclarecimento do diagnóstico diferencial e para o despiste de infeções congénitas por Zika. (38) (39)

De acordo com a DGS, os casos suspeitos e confirmados de infeção devem ser alvo de vigilância clínica, de forma a contribuir para o melhor controlo da doença, prevenção da transmissão sexual e oportunidade de rastreio ecográfico no caso das mulheres grávidas. A **Tabela 3** explica a distinção entre caso provável e caso confirmado de acordo com critérios clínicos, epidemiológicos ou laboratoriais. (24)

Tabela 3: Definição de caso para vigilância da infeção por Zika. Fonte: Norma de Orientação da Direção Geral da Saúde, NÚMERO 001/2016, DATA: 15/01/2016, ATUALIZAÇÃO: 21/12/2016. (24)

Critérios clínicos	Critérios epidemiológicos	Critérios laboratoriais
<p>Pessoa que apresenta exantema, com ou sem febre, E pelo menos um dos seguintes sinais e sintomas:</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Artralgia ○ Mialgia ○ Conjuntivite não purulenta/hiperémica 	<p>Estadia em área com transmissão ativa de Zika nas duas semanas prévias ao início dos sintomas</p> <p style="text-align: center;">OU</p> <p>Contacto sexual com homem que, nos últimos seis meses, esteve em área com transmissão ativa de Zika</p> <p style="text-align: center;">OU</p> <p>Contacto sexual com mulher que, nas últimas oito semanas, esteve em área com transmissão ativa de Zika</p>	<p>Caso provável</p> <p>Deteção de anticorpos IgM específicos para o vírus no soro</p> <p>Caso confirmado</p> <p>Pelo menos um dos seguintes:</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Deteção de ácido nucleico específico do vírus em amostra biológica; ○ Deteção de antigénio do vírus em amostra biológica; ○ Isolamento do vírus em meio de cultura celular; ○ Deteção de anticorpos IgM específicos do vírus e confirmação por teste de neutralização; ○ Seroconversão ou aumento de quatro vezes do título de anticorpos específicos em amostras paralelas;

Classificação
Caso provável Pessoa que preenche critérios clínicos e epidemiológicos OU Pessoa que preenche o critério laboratorial para caso provável
Caso confirmado Pessoa que preenche o critério laboratorial para caso confirmado

3.4. Tratamento

Não existe atualmente nenhuma vacina, profilaxia ou tratamento antiviral específico para a infeção do vírus Zika. O tratamento é apenas sintomático, baseado principalmente no alívio da dor, da febre e do prurido exantemático com a administração de analgésicos, antipiréticos e anti-histamínicos, respetivamente. É recomendado o reforço hídrico para compensar a eventual desidratação associada à febre, além da hidratação adequada da pele e evicção de banhos quentes para controlar os sintomas dermatológicos. Estas medidas são igualmente válidas para os casos de mulheres grávidas sintomáticas. (1) (24) (27)

O paracetamol é o antipirético e analgésico mais comumente recomendado. O tratamento com ácido acetilsalicílico e anti-inflamatórios não esteroides está desaconselhado se a co infeção com dengue não estiver excluída, devido ao aumento do risco hemorrágico. Uma particularidade importante do ácido acetilsalicílico é o risco aumentado da Síndrome de Rey quando administrado após infeção viral em crianças e adolescentes, devendo por isso ser evitado nesses casos. Os corticosteroides não devem ser utilizados por se desconhecer a sua eficácia na regressão dos sintomas. (5) (24) (29)

Está demonstrado que mulheres com intercorrências graves durante a gravidez estão mais propensas a quadros depressivos e sintomas de ansiedade. No Brasil, por exemplo, a grande maioria das regiões endémicas situam-se em áreas de maior pobreza e baixos rendimentos, o que agrava a situação se considerarmos os problemas socioculturais destas populações. Posto isto, a OMS disponibilizou um guia de atuação para ginecologistas e obstetras, onde consta a importância do apoio psicológico para mulheres infetadas com o vírus Zika durante a gravidez. O profissional de saúde deve iniciar a abordagem tentando perceber o que a família conhece acerca da doença, e clarificar todas as dúvidas existentes apesar de algumas perguntas não poderem ser ainda respondidas. Deve ser explicado à gestante que a infeção não determina necessariamente microcefalia ou outros défices neurológicos graves. É importante a disponibilidade do clínico para compreender os receios da mulher, assim como alertar para a

importância do apoio familiar e social dado a capacidade do apoio psicológico em alterar o prognóstico de saúde mental. Em todas as consultas pré-natais, o consumo de álcool, drogas ou tabaco deve ser desencorajado, ao passo que as técnicas de relaxamento podem ser ponderadas. (27)

A vacina para o Zika encontra-se ainda em desenvolvimento. Os testes realizados em modelos animais foram promissores e atualmente a vacina está na fase I do estudo clínico em humanos. O mecanismo de ação baseia-se na capacidade de induzir a produção de anticorpos contra a proteína E presente no envelope do vírus. Não há ainda informação relativamente à dosagem ou esquemas de imunização. A OMS reforçou a necessidade de uma vacina que seja segura tanto para homens como mulheres, e que não esteja contraindicada durante a gravidez nem no período de amamentação. Idealmente deverá ser administrada a partir dos 9 anos, a fim de proteger as raparigas no início da idade fértil, mas a principal finalidade da vacina é prevenir a infeção e transmissão vertical desde o início da gravidez, período onde a ação teratogénica do vírus Zika é maior. Todavia, existem ainda lacunas sobre o conhecimento do vírus e da doença, o que aumenta da complexidade do estudo da imunização. (27)

Capítulo 4: Complicações da doença Zika

Em 2015, a epidemia da infeção pelo vírus Zika deixou a comunidade científica em alerta, o que motivou a Organização Pan-Americana da Saúde e a OMS a publicarem, em dezembro do mesmo ano, um alerta sobre o aumento de casos reportados de malformações congénitas, SGB e outras síndromes neurológicas autoimunes em áreas com circulação ativa do vírus Zika. No dia 1 de fevereiro de 2016 a OMS, ao abrigo do Regulamento Sanitário Internacional, declarou que os casos de microcefalia e a ocorrência de outras alterações neurológicas constituíam uma Emergência de Saúde Pública de Âmbito Internacional, tendo em conta a sua gravidade e repercussões em diferentes setores. (40)

Em agosto de 2016, 65 países do continente americano, africano, sudeste asiático e regiões do Pacífico ocidental reportaram transmissão autóctone do vírus Zika através do mosquito, e em 15 desses países constatou-se o aumento do número de casos de malformações cerebrais congénitas, SGB, ou de ambos. A gravidade do panorama global motivou a realização do Comité de Emergência da *International Health Regulations* (IHR), no final do qual recomendou-se a intensificação dos trabalhos de investigação de modo a obter evidência científica rigorosa que permitisse estabelecer ou refutar uma relação causal entre o surto epidémico do vírus e os casos crescentes de anomalias neurológicas. (40)

Poucos meses depois, a associação causal entre microcefalia e outros distúrbios neurológicos com o vírus Zika foi comprovada, pelo que atualmente não se justifica a manutenção deste nível de emergência. Por essa razão, no dia 18 de novembro de 2016 a OMS declarou o fim da Emergência de Saúde Pública de Âmbito Internacional. Contudo, mantém-se a investigação a longo prazo, pois as características das complicações da doença e as muitas questões que lhes estão ainda associadas necessitam de ser aprofundadas. (24)

4.1. Síndrome congénita do Zika

A síndrome congénita do Zika é um padrão de defeitos congénitos encontrados entre fetos e recém-nascidos infetados com o vírus Zika durante a gravidez. Esta síndrome caracteriza-se por microcefalia grave, tecido cerebral reduzido com padrão específico de dano cerebral, lesão na região posterior do olho e do nervo ótico, surdez congénita, limitação dos movimentos articulares e hipertonia muscular. (41)

Reconhecer que o Zika é a causa de determinados defeitos congénitos não significa que todos os bebés expostos à infeção congénita irão desenvolver os problemas acima referidos. Acredita-se, por isso, que a infeção pelo vírus durante a gravidez aumenta a probabilidade de ocorrerem malformações congénitas. Contudo, é possível que alguns fatores como a idade da

mãe, estado nutricional, predisposição genética, fatores socioeconómicos, estado de saúde, exposição ambiental, estado imunológico e infeções concomitantes, possam influenciar a transmissão transplacentária do vírus Zika e aparecimento de malformações congénitas. Estão em decurso várias investigações com a finalidade de compreender os mecanismos implicados ou fatores associados na transmissão vertical da infeção e conseqüente lesão de órgãos alvo do feto. (24) (41)

De todas as manifestações adversas resultantes da Síndrome Congénita do Zika, a microcefalia é, indubitavelmente, o achado mais frequente e o que teve mais impacto na comunidade científica. Esta é uma condição definida pelo perímetro cefálico inferior a dois desvios padrão, ou inferior ao percentil 3, para a idade gestacional e sexo do feto ou do recém-nascido. A avaliação fetal deve ser realizada por ecografia, com confirmação da idade gestacional, medição do perímetro cefálico e observação detalhada das estruturas intracranianas. No recém-nascido, a avaliação deverá ser feita logo após o nascimento ou até 24 horas após o mesmo. Em Portugal, a microcefalia tem uma prevalência estimada de 1 em cada 10.000 nascimentos, a sua grande maioria devido a cromossomopatias. (24) (27)

Em setembro de 2015, as autoridades de saúde do Brasil reportaram um aumento incomum do número de recém-nascidos com fenótipo microcefálico, poucos meses depois de terem declarado a transmissão ativa do vírus Zika no país. O aumento da incidência de microcefalia neonatal havia sido igualmente documentado no surto de Zika que ocorreu na Polinésia Francesa em 2013 e 2014. Apesar da evidência epidemiológica crescente que suportava a correlação causal entre a infeção por Zika e os casos de microcefalia, a maioria dos especialistas na área da Infeciologia e Saúde Pública foram muito cautelosos na abordagem do tema. A associação da infeção pelo vírus Zika como causa de defeitos congénitos não seria de todo surpreendente, uma vez que o último agente infeccioso associado a uma epidemia de defeitos congénitos ocorreu há cerca de 50 anos, nomeadamente o surto do vírus da Rubéola e a respetiva Síndrome da Rubéola Congénita. Em contrapartida, desconhecia-se até à data qualquer propriedade teratogénica dos vírus do género *flavivirus*, e nenhum caso de malformações congénitas foi relatado nos surtos que decorreram nas ilhas do Pacífico e Ásia, exceto na Polinésia Francesa. (30)

Em 1994, Thomas Shepard, um pioneiro no campo da teratologia, propôs um conjunto de 7 critérios (**Tabela 4**) com a finalidade de comprovar a capacidade teratogénica de diversos agentes com potencial para tal. Os critérios de Shepard são uma fusão aperfeiçoada de critérios desenvolvidos por outros teratologistas e, são atualmente utilizados para orientar as discussões sobre a causalidade relacionada com a teratologia, independentemente da etiologia. De acordo com esta ferramenta, uma relação de causalidade é estabelecida quando cumpridos tanto os critérios 1, 2 e 3 ou 1, 3 e 4. Os critérios 5, 6, e 7 são úteis, mas não são essenciais. Isto é, podem sugerir uma relação de causalidade, mas não provam por si próprios essa mesma relação. (30)

Os casos severos de microcefalia e de calcificações intracranianas que foram observados em fetos ou recém-nascidos são compatíveis com a ocorrência da infeção materna pelo vírus Zika no primeiro ou início do segundo trimestre da gravidez. A conjugação dos estudos realizados e os muitos casos relatados de microcefalia e outros defeitos congénitos permitiram estabelecer a correlação entre a exposição ao vírus durante a gravidez e os respetivos defeitos congénitos, baseando-se na cronologia dos sintomas durante a gravidez, historial de viagem a um país ou região endémica ou confirmação laboratorial da infeção pré-natal. A análise de um estudo realizado em vários estados do Brasil, no qual avaliou-se o fenótipo de fetos e recém-nascidos cujas mães foram diagnosticadas laboratorialmente com a infeção pelo vírus em períodos diferentes da gravidez, determinou que o primeiro trimestre se trata do momento crítico de contração da infeção durante a gestação, resultando em alterações congénitas mais graves, nomeadamente a microcefalia fetal. Por sua vez, as infeções que decorrem nos períodos tardios da gestação, isto é, no terceiro e final do segundo trimestre, estão comumente associadas à restrição do crescimento intrauterino e morte fetal. Cumpre-se assim, o primeiro critério de Shepard (**Tabela 4**). (30)

O segundo critério de Shepard requer dois ou mais estudos epidemiológicos de alta qualidade que suportem a associação em análise. Apesar dos dados ecológicos não serem necessariamente qualificados como estudos epidemiológicos, a associação temporal e geográfica do surto de Zika no Brasil com o aparecimento posterior de bebés com microcefalia congénita é convincente. Ainda assim, dois estudos epidemiológicos, publicados em 2016, apoiam fortemente esta correlação. O primeiro, um estudo prospetivo levado a cabo durante o surto no Brasil, 88 mulheres grávidas com aparecimento recente de exantema foram testadas para a presença de RNA do vírus Zika. Das 72 mulheres com testes positivos, 42 realizaram ultrassonografia pré-natal, observando-se malformações fetais em 29% dos casos. Nenhuma das 16 mulheres com testes negativos para pesquisa de RNA viral apresentaram malformações fetais. O segundo estudo baseou-se numa análise retrospectiva de 8 casos de microcefalia congénita após o surto da doença Zika na Polinésia Francesa em 2013 e 2014. Através de dados estatísticos e correlações matemáticas concluiu-se 1% dos recém-nascidos cujas mães foram expostas ao vírus durante o primeiro trimestre da gravidez apresentaram microcefalia, traduzindo um risco relativo cerca de 50 vezes superior em comparação à população em geral. No entanto, esta estimativa foi baseada num estudo com uma amostra muito pequena, intervalos de confiança muito amplos e ausência da avaliação de outros defeitos congénitos importantes. Apesar de ambos os estudos fornecerem informação importante que suportam uma relação de causalidade entre o vírus Zika, microcefalia e outras malformações cerebrais, tanto um estudo como o outro apresentam sérias limitações mencionadas pelos próprios autores, com especial destaque para as dimensões da amostra. Desta forma, não é possível cumprir o segundo critério de Shepard (**Tabela 4**). (30)

Uma vasta gama de agentes teratogénicos descobertos ao longo da evolução da Medicina causam defeitos congénitos específicos que caracterizam as respetivas síndromes. Os

fetos e recém-nascidos com presumível infeção congénita do vírus Zika apresentam um padrão clínico típico de alterações neurológicas que se manifesta por microcefalia severa, calcificações intracranianas, redução do parênquima cerebral com padrão específico de lesão e ventriculomegália. Outras manifestações, embora menos frequentes, incluem degeneração do nervo ótico, lesão da região macular da retina bilateralmente, surdez congénita, couro cabeludo abundante, malformações craniofaciais, pé torto congénito bilateral e artrogripose, uma malformação que se caracteriza por múltiplas contraturas articulares, fraqueza e fibrose muscular. Com base na análise da informação clínica detalhada de um número limitado de casos, comprovou-se que alguns recém-nascidos com presumível infeção congénita apresentaram características compatíveis com *Fetal Brain Disruption Sequence*. Trata-se de um fenótipo muito raro, apenas identificado na literatura 20 vezes até 2001, caracterizado por microcefalia severa, sobreposição das suturas cranianas, osso occipital proeminente, rugas exuberantes do couro cabeludo e prejuízo neurológico considerável. Cerca de 31% dos recém-nascidos com microcefalia do Registo do Ministério da Saúde do Brasil apresentam rugas do couro cabeludo abundante, um achado raro entre outras formas de microcefalia. Este achado específico sugere que, após exposição ao vírus, existe interrupção do crescimento e desenvolvimento cerebral no período precoce da neurogénese, sem comprometimento do desenvolvimento das estruturas que envolvem o crânio. Tendo em conta a caracterização específica da Síndrome Congénita do Zika, cumpre-se o terceiro critério de Shepard (**Tabela 4**). (30) (41)

A base teórica do quarto conceito de Shepard, onde um defeito raro que ocorre após uma exposição rara durante a gravidez, sugere fortemente uma relação de causalidade, dado a baixa probabilidade de dois eventos raros ocorrerem concomitantemente. A microcefalia é uma anomalia rara, com uma incidência de 6 casos em cada 10.000 nascimentos nos EUA. Por sua vez, a exposição ao vírus Zika não é considerado um evento raro entre as mulheres que vivem nas regiões mais afetadas do Brasil. No entanto, o mesmo princípio não é válido para mulheres que vivam em áreas não endémicas e que tenham viajado por períodos de tempo limitado para regiões com transmissão ativa do vírus. Num caso recente, uma mulher na 11^a semana de gestação que viajou durante 7 dias até Guatemala e Belize, no México, desenvolveu anticorpos imunoglobulina M contra o vírus Zika, que foram confirmados laboratorialmente 4 semanas após o regresso ao seu país de origem. A ultrassonografia e ressonância magnética realizadas às 19 e 20 semanas de gestação revelaram anomalias cerebrais severas no feto, que motivaram a interrupção da gravidez. Nesse momento, não houve critérios clínicos de microcefalia, porém, o perímetro cefálico diminuiu progressivamente do percentil 47, na décima sexta semana de gestação, para o percentil 24 na vigésima semana. A evolução temporal do caso é compatível com o período de diminuição do perímetro cefálico fetal de casos anteriores, o que sugere que a microcefalia ter-se-ia desenvolvido caso a gravidez tivesse prosseguido. (21) (30)

Os últimos 3 critérios de Shepard (**Tabela 4**) são úteis quando estão presentes, uma vez que fornecem informação adicional que apoiam uma relação de causa-efeito teratogénico, mas a sua ausência não refuta essa mesma relação. O quinto critério, a necessidade de um estudo com modelos animais que comprove a capacidade teratogénica do vírus, não é cumprido. Apesar de estarem a decorrer investigações em modelos animais, nenhum estudo com o objetivo de testar o efeito teratogénico do vírus Zika em modelos animais foi ainda publicado. O sexto critério é claramente preenchido, uma vez que a correlação tem fundamento biológico. Outros vírus, tais como o CMV e o vírus da Rubéola, já demonstraram que são capazes de provocar alterações fetais igualmente devastadores quando contraídos no período pré-natal. Em adição, o vírus foi isolado em células gliais e neurónios de cérebros de nados-mortos com microcefalia associada à infeção pré-natal, confirmando o neurotropismo do vírus Zika. O mecanismo fisiopatológico mais consensual baseia-se na capacidade do vírus em infetar as células nervosas progenitoras durante a neurogénese, perturbando o correto desenvolvimento do sistema nervoso central. Ainda assim, estudos *in vitro* demonstraram que o vírus Zika pode interferir em todos os estágios da neurogénese, desde a proliferação neuronal, induzindo morte celular das células tronco nervosas, até aos processos neuronais através da modificação do desenvolvimento e maturação cortical. Um caso publicado em 2016, onde foi realizada a análise a 5 peças cerebrais de nados-mortos com Síndrome Congénita do Zika, revelou lesões neurológicas severas incluindo microcefalia, redução do parênquima cerebral, lisencefalia, hipoplasia cerebelar e ventriculomegália tipicamente unilateral ou assimétrica. O estudo histopatológico das mesmas peças demonstrou microcalcificações predominantemente na junção corticosubcortical, nódulos microgliais dispersos, degeneração e necrose celular. O sétimo e último critério é dirigido para fármacos ou exposição química, e não se aplica a agentes infecciosos. (13) (27) (30) (39) (40)

Apesar das inúmeras tentativas em considerar outras possíveis causas, os investigadores foram incapazes de identificar e fundamentar hipóteses alternativas que explicassem o aumento da incidência de microcefalia na Polinésia Francesa e nos países do continente americano. Com base na literatura até então disponível, a OMS propôs uma nova síndrome congénita provocada pelo vírus Zika. Concluiu-se que existe evidência científica suficiente para inferir uma relação de causalidade entre a infeção pré-natal pelo vírus Zika e microcefalia ou outras malformações congénitas. (30)

Esta associação permitiu, durante o último ano, a intensificação das medidas de prevenção, o aperfeiçoamento dos métodos de diagnóstico e a otimização dos esforços em desenvolver uma vacina eficaz contra o vírus. Ainda assim, várias investigações estão em decurso com o objetivo de desbloquear questões críticas. Em primeiro lugar é necessário compreender o espetro total dos defeitos causados pela infeção congénita. Tendo em conta a comparação com outros vírus teratogénicos conhecidos, é exetável a expansão do fenótipo manifestado na Síndrome Congénita do Zika à medida que novos estudos são publicados. Em segundo lugar, é importante quantificar o risco absoluto e relativo entre crianças cujas mães

são infetadas em períodos específicos da gravidez. Por fim, é fundamental a identificação e compreensão dos fatores modificadores de risco da doença que podem influenciar o desfecho da gravidez. A co infeção de Zika com outros vírus ou bactérias durante a gravidez, o contacto anterior com outros flavivírus, fatores genéticos maternos ou fetais, e os níveis de virémia gestacional são os potenciais fatores modificadores de risco mais complexos sob investigação. As respostas a estas questões, juntamente com o desenvolvimento da terapêutica profilática para mulheres em risco, irão aprimorar o esforço de minimização dos efeitos severos da infeção pelo vírus Zika durante a gravidez. (27) (28) (30)

Tabela 4: Critérios de Shepard aplicados à relação entre infeção congénita do vírus Zika e microcefalia ou outras malformações congénitas. A conjugação dos critérios 1, 2 e 3 ou 1, 3 e 4 são considerados essenciais, enquanto os critérios 5, 6, e 7 são úteis, mas não essenciais. Evidência parcial é insuficiente para cumprir o critério. Fonte: (30)

Número do critério	Designação do critério	Critério preenchido
1	Exposição comprovada ao agente em um ou mais momentos do desenvolvimento pré-natal.	Sim
2	Achados consistentes de ≥ 2 estudos epidemiológicos de alta qualidade, com amostra suficiente, controlo de fatores de confusão, exclusão de viés positivos e negativos, estudo prospetivo se possível e risco relativo ≥ 6 .	Parcialmente
3	Delineação cuidadosa dos casos clínicos. Um defeito específico ou síndrome, se presente, é muito útil.	Sim
4	Exposição ambiental rara que está associada a um defeito raro.	Sim
5	Evidência teratogénica em experiências com animais é importante, mas não essencial.	Não
6	A associação deve ter fundamento biológico.	Sim
7	Prova num sistema experimental que o agente atua no estado inalterado. (Critério aplicado apenas à exposição química)	Não aplicável

4.2. Síndrome de Guillain-Barré

A SGB é uma polirradiculoneuropatia aguda, frequentemente grave e fulminante, de natureza autoimune. Os auto anticorpos produzidos podem lesar tanto os nervos periféricos aferentes como os eferentes, interferindo na função sensorial e motora, respetivamente. É uma doença rara, com cerca de 5.000 a 6.000 novos casos anualmente. Os indivíduos do sexo masculino possuem um risco ligeiramente maior de SGB do que os indivíduos do sexo feminino,

e nos países ocidentais, os adultos são acometidos com maior frequência do que as crianças. (42)

A SGB manifesta-se como paralisia motora arreflexica de evolução rápida, com ou sem alterações sensoriais. O padrão habitual é de paralisia ascendente, que pode ser percebida primeiro como uma sensação de peso nas pernas. A fraqueza muscular surge no período de horas a alguns dias e, muitas vezes, é acompanhada de disestesias com sensação de formigueiro nos membros. Os membros inferiores costumam ser mais afetadas do que os membros superiores, e a paralisia facial está presente em 50% dos indivíduos acometidos. Os nervos cranianos inferiores também são frequentemente envolvidos causando fraqueza bulbar e dificuldade na expulsão das secreções respiratórias. A maioria dos casos exige hospitalização e cerca de 30% dos pacientes necessitam de ventilação mecânica em algum momento da doença, o que traduz o grave atingimento dos nos nervos que inervam os músculos respiratórios. Os défices sensoriais cutâneos de dor e temperatura, em geral, são relativamente ligeiros, mas as funções servidas por fibras sensoriais maiores, como os reflexos osteotendinosos e a propriocepção, são mais intensamente afetadas. (42)

Nas formas desmielinizantes da SGB, a origem da paralisia flácida e distúrbio sensorial é o bloqueio de condução dos estímulos nervosos. Esse achado, demonstrável eletrofisiologicamente, indica que as conexões dos axónios permanecem intactas. Assim, a recuperação pode acontecer rapidamente à medida que a remielinização ocorre. Nos casos mais graves de SGB desmielinizante, pode existir degeneração secundária dos axónios. Estes casos correlacionam-se com uma taxa de recuperação mais lenta e maior grau de incapacidade residual. (42)

Os pesquisadores não compreendem completamente a etiologia da SGB. A maioria das pessoas com SGB relatam uma infeção antes de apresentarem os sintomas da doença. Em uma minoria de casos, a vacinação poderá potenciar o desenvolvimento SGB. Cerca de 70% dos casos de SGB ocorrem 1 a 3 semanas após processos infecciosos agudos, em geral respiratório ou gastrointestinal. As técnicas de cultura mostram que 20 a 30% de todos os casos que ocorrem na América do Norte, Europa e Austrália são precedidos de infeção ou reinfeção por *Campylobacter jejuni*. Uma proporção semelhante é precedida da infeção por CMV ou vírus Epstein-Barr. A vacina anti-influenza suína, administrada amplamente nos EUA em 1976 é o exemplo mais notável subjacente ao aparecimento de SGB. (42) (43)

O diagnóstico é baseado nos sintomas e achados do exame neurológico, incluindo a diminuição ou a ausência dos reflexos osteotendinosos profundos. A punção lombar poderá ser realizada para adquirir informação adicional, mas não deverá atrasar o início do tratamento. Apesar dos testes serológicos serem úteis para identificar o gatilho subjacente da doença, estes não são necessários para o diagnóstico. (43)

A SGB não tem cura definitiva. No entanto, várias medidas podem ajudar a melhorar os sintomas da doença e encurtar a duração dos mesmos. Dada a natureza autoimune da doença,

a fase aguda é tratada através de plasmaferese ou imunoglobulina intravenosa. A eficácia do tratamento é maximizada quando iniciada 7 a 14 dias após o início dos sintomas. Nos casos de fraqueza muscular persistente após a fase aguda, os pacientes poderão beneficiar de fisioterapia de fortalecimento muscular. (43)

Aproximadamente 85% dos pacientes com SGB atingem a recuperação funcional completa dentro de vários meses a 1 ano, apesar de alguns sintomas poderem persistir, nomeadamente a fadiga muscular. A taxa de mortalidade é inferior a 5% em situações ideais com tratamento precoce. O prognóstico é pior em pacientes com lesão axonal motora e sensorial proximal grave. Outros fatores que pioram a perspetiva de recuperação são idade avançada e demora na instituição do tratamento. (42)

Entre outubro de 2013 e abril de 2014, a Polinésia Francesa registou o maior surto do vírus Zika descrito até à data. Durante o mesmo período, foi evidenciado o aumento inesperado de casos de SGB, sugerindo uma relação de causa-efeito entre as duas doenças. Esta hipótese foi posteriormente confirmada pela OMS, com base num estudo caso controlo realizado durante o surto do vírus Zika na Polinésia Francesa. Os testes serológicos realizados partir de amostras do grupo em estudo, 42 pacientes que desenvolveram SGB durante o surto, confirmaram que todos eles continham anticorpos neutralizadores contra o vírus Zika, comparativamente a 56% (n=54) em relação ao grupo de controlo. Cerca de 93% dos pacientes com SGB apresentaram anticorpos IgM positivos, e 88% manifestaram uma síndrome viral compatível com a doença Zika, em média, 6 dias antes do aparecimento dos sintomas neurológicos, sugerindo infeção recente pelo vírus Zika. (44)

Devido à co existência geográfica e temporal do vírus Zika com os serotipos 1 e 3 do vírus Dengue foi investigado, simultaneamente, se estes serotipos poderiam desempenhar um papel importante na génese da SGB. Cerca 95% dos pacientes com SGB apresentavam anticorpos IgG positivos e IgM negativos, traduzindo imunidade preexistente. Contudo, o resultado foi semelhante no grupo de controlo, 89%. (44)

A atual pesquisa do CDC sugere que a SGB está fortemente associada à infeção pelo vírus Zika. No entanto, apenas uma pequena proporção de pessoas com infeção recente pelo vírus contrai a SGB. O CDC irá continuar a investigar a relação entre o Zika e a SGB para compreender com mais clareza os mecanismos e fatores envolventes. (45)

Capítulo 5: Impacto causado pela doença em Portugal e medidas adotadas

Em fevereiro de 2016, a Diretora-Geral da Organização Mundial de Saúde declarou os *clusters* de microcefalia e de outras alterações neurológicas associadas à infeção por este vírus como uma Situação de Emergência de Saúde Pública de Âmbito Internacional, ao abrigo do Regulamento Sanitário Internacional. Desde então verificou-se a propagação da doença a vários países da América do Sul, América Central, Oceânia e África. A ameaça inerente ao surto da doença veio alertar a necessidade de reforçar a preparação para doenças causadas por mosquitos a nível europeu, em especial aquelas transmitidas pelo *Aedes aegypti* e *Aedes albopictus*. Este vetor desempenha um papel importante, não só na transmissão da doença Zika, como também noutras doenças, tais como Febre Amarela, Dengue e Chikungunya. (4)

Na Europa, o risco de transmissão vetorial da infeção por vírus Zika é reduzido, dado que a atividade vetorial é baixa. Contudo, o risco poderá aumentar devido à maior atividade do vetor como consequência de alterações climáticas, à inexistência de imunidade da população para o vírus Zika, alterações genéticas do vírus, resistência dos vetores a inseticidas e intenso movimento populacional entre países e territórios. No atual contexto internacional da infeção por vírus Zika, foi publicada no Diário da República a Lei 5 n.º 4/2016 de 29 de fevereiro, que prevê a elaboração e aplicação do Plano Nacional de Prevenção e Controlo de Vetores. (4)

5.1. Plano Nacional de Prevenção e Controlo de Doenças Transmitidas por Vetores

A implementação do Plano é coordenada pelo Diretor-Geral da Saúde, com o apoio da Subdiretora-Geral da Saúde e da Unidade de Apoio à Autoridade de Saúde Nacional e à Gestão de Emergências em Saúde Pública, em estreita colaboração com a Direção de Serviços de Prevenção da Doença e Promoção da Saúde. Este plano tem como referência o modelo da Comissão Europeia e a experiência adquirida na conceção e aplicação dos Planos de Contingência Nacionais do Setor da Saúde para a Pandemia da Gripe e para a doença do vírus Ébola. (4)

A DGS é o ponto focal de contacto com os Comités Executivo e de Acompanhamento, divulga informação relevante, emite documentos orientadores e promove a articulação interinstitucional a nível nacional com os diversos Ministérios e partes interessadas. A DGS encontra-se numa posição privilegiada de acesso a informação de qualidade através de redes e

canais de comunicação instituídos a diversos níveis que permitem, em tempo útil, obter informação validada e estruturada para apoio à decisão. (4)

A articulação internacional é realizada com o apoio da OMS. O contacto com este órgão é feito através de plataformas dedicadas e seguras. No âmbito da Comissão Europeia, a DGS integra o *Health Security Committee*, e outras redes estabelecidas, nomeadamente a plataforma *Early Warning Response System (EWRS)*, *Epidemic Intelligence Information System (EPIS)* e do *European Surveillance System (TESSy)*. (4)

A nível nacional, o Comité Executivo (**Tabela 5**) é presidido pelo membro do Governo responsável pela área da saúde, com faculdade de delegação no Diretor-Geral da Saúde. O Comité de Acompanhamento (**Tabela 6**) é uma área técnica, e os seus membros são designados pelo Diretor-Geral da Saúde. (4)

Tabela 5: Constituição e funções do Comité Executivo. Fonte: (4)

Constituição	Funções
<ul style="list-style-type: none"> • Direção-Geral da Saúde; • Instituto Ricardo Jorge IP; • Administrações Regionais de Saúde/Direções Regionais de Saúde das Regiões Autónomas; • Departamentos de Saúde Pública; • Hospitais públicos e privados; • Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde (INFARMED); • Instituto Nacional de Emergência Médica (INEM); • Instituto Português do Sangue e da Transplantação; • Direção-Geral de Alimentação e Veterinária; • Autoridade Nacional de Proteção Civil; • Estado-Maior-General das Forças Armadas; 	<ol style="list-style-type: none"> 1) Decidir sobre as recomendações propostas pelo Comité de Acompanhamento; 2) Articular e coordenar com as Unidades de Saúde Pública, a operacionalização do Plano a nível local; 3) Articular com os serviços que realizam a vigilância epidemiológica destas doenças; 4) Articular com outros setores - ambiente, agricultura, veterinária, municípios, turismo; 5) Estabelecer e sustentar os canais de comunicação com os profissionais de saúde; 6) Estabelecer e manter os canais de comunicação com os cidadãos; 7) Manter estreita colaboração com as entidades internacionais, nomeadamente, Organização Mundial de Saúde (OMS), Comissão Europeia e Centro Europeu de Prevenção e Controlo de Doenças (ECDC); 8) Manter estreita colaboração com outros países, nomeadamente, países europeus e países de língua oficial portuguesa;

Tabela 6: Constituição e funções do Comité de Acompanhamento. Fonte: (4)

Constituição	Funções
<ul style="list-style-type: none"> • Direção-Geral da Saúde; • Instituto Ricardo Jorge; • Administrações Regionais de Saúde/Direções Regionais de Saúde das Regiões Autónomas; • Departamentos de Saúde Pública; • Hospitais Públicos e Privados; • Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde (INFARMED); • Instituto Nacional de Emergência Médica (INEM); • Instituto Português do Sangue e da Transplantação; • Direção-Geral de Alimentação e Veterinária; • Instituto Português do Mar e da Atmosfera; • Instituto de Higiene e Medicina Tropical (IHMT); • Faculdade de Medicina Veterinária da Universidade Técnica de Lisboa; • Autoridade Nacional de Proteção Civil; • Estado-Maior-General das Forças Armadas; 	<ol style="list-style-type: none"> 1) Propor ao Comité Executivo medidas de vigilância e controlo, designadamente entomológico; 2) Propor normas para a vigilância e deteção precoce de mosquitos invasores e a sua eventual infeção por agentes patogénicos; 3) Propor mecanismos de monitorização da densidade populacional de mosquitos vetores transmissores de doenças em humanos; 4) Preparar planos de contingência com o objetivo de minimizar impactos negativos decorrentes de eventual introdução e instalação de mosquitos invasores; 5) Articular com a Rede de Vigilância de Vetores (REVIVE). 6) Analisar novas abordagens de prevenção e controlo da transmissão de doenças associadas a vetores, incluindo a organização dos serviços, a assistência médica e os meios de informação e educação para a saúde;

A nível regional, os Departamentos de Saúde Pública são parceiros essenciais de apoio a esta coordenação. A partir deste nível, as estratégias são operacionalizadas em planos de âmbito local ou institucional. As Administrações Regionais de Saúde devem assegurar a existência de Planos de Contingência, criar condições para efetuar colheitas periódicas ou esporádicas de vetores culicídeos, vigiar e caracterizar a atividade dos mosquitos e coordenar as respostas dos diferentes níveis de prestação de cuidados. (4)

Em Portugal, as preocupações centram-se na importação de casos de países afetados. Na Região Autónoma Madeira, que apresenta o vetor no seu território, haverá risco acrescido de estabelecimento de transmissão local da infeção se a população de mosquitos for infetada com vírus Zika. Este plano aplica-se a todo o território nacional, incluindo o Continente e as Regiões Autónomas dos Açores e Madeira, e a sua principal finalidade é minimizar o impacto do vírus Zika em Portugal. O seu objetivo geral é impedir ou minimizar a ocorrência de casos autóctones ou secundários e detetar precocemente casos importados, principalmente em áreas onde o mosquito *Aedes aegypti* está presente, assim como minimizar a disfunção social e económica eventualmente decorrentes desta infeção. (4)

5.1.1. Avaliação do risco

A avaliação de risco é um procedimento estruturado e sistematizado que envolve a identificação dos perigos e apropriada estimativa dos riscos dependente destes. É uma componente fundamental das respostas a ameaças de Saúde Pública e deve ser feita a partir da recolha de informação de natureza diversa e baseada na evidência científica disponível em cada momento, bem como no parecer de especialistas. A avaliação deve ser consistente, transparente, flexível e de fácil interpretação e complementada por um conjunto de decisões e ações. Esta deve ser atualizada sempre que necessário, de forma sumária ou estruturada, perante alterações importantes ou inesperadas dos resultados da vigilância epidemiológica, entomológica ou meteorológica/ambiental em Portugal. (4)

Foram definidos, para Portugal, quatro níveis de risco, com base nos resultados da vigilância entomológica e epidemiológica (**Tabela 7**). Até final de 2016 não foram identificados casos autóctones de infeção por Zika no território nacional. O território continental de Portugal e a Região Autónoma dos Açores estão no nível verde de risco uma vez que não foram aí identificadas populações de mosquitos do género *Aedes*. A Região Autónoma da Madeira é considerada uma área territorial de risco nível amarelo, pois o mosquito está aí estabelecido desde 2005. No entanto, a população de mosquitos não está infetada pelo Zika. O Algarve, apesar de ser uma área de risco de nível verde, requer atenção especial considerando a presença de mosquitos da espécie *Aedes albopictus* no Sul de Espanha que, por proximidade territorial, poderão vir a estabelecer-se em Portugal. (4)

Tabela 7: Definição dos níveis de risco a adotar em Portugal. (a) Podem ocorrer outras vias de transmissão. Fonte: (4)

Nível de risco	Vigilância entomológica		Vigilância epidemiológica
Nível 0 (verde)	Ausência de mosquitos do género <i>Aedes (albopictus ou aegypti)</i>	E	Ausência de casos autóctones de infeção Zika (a)
Nível 1 (amarelo)	Presença de mosquitos <i>Aedes</i> não infetados	E	Ausência de casos autóctones de infeção Zika (a)
Nível 2 (laranja)	Presença de mosquitos <i>Aedes</i> infetados	E/OU	Casos autóctones esporádicos de infeção Zika (a)
Nível 3 (vermelho)	-	-	Presença de surto

As áreas territoriais de risco devem ser consideradas zonas prioritárias de vigilância e devem estar preparadas para reforçar os mecanismos de vigilância entomológica e epidemiológica sempre que necessário. Esta medida visa a identificação precoce de mosquitos invasores, infetados ou não, assim como a presença de casos autóctones ou importados. Em

Portugal, as zonas prioritárias de vigilância são a Região Autónoma da Madeira, o Algarve, os portos e aeroportos internacionais de todo o território nacional. (4)

A avaliação de risco relativamente à situação internacional tem como principais referências a informação do CDC, do ECDC e da OMS. (4)

5.1.2. Vigilância vetorial

Para avaliar o risco de vetores e doenças transmitidas por estes, é necessário monitorizar a introdução de novos vetores em novas regiões geográficas e determinar a atividade dos agentes infecciosos. A criação da Rede Nacional de Vigilância de Vetores (REVIVE) deveu-se principalmente à necessidade de instalar instrumentos nas regiões para aumentar o conhecimento sobre as espécies de vetores presentes, sua distribuição e abundância, impacto das alterações climáticas, e detetar espécies invasoras em tempo útil com importância na Saúde Pública. O INSA, como autoridade competente de vigilância epidemiológica, formação e divulgação de conhecimento, participa no REVIVE através do Centro de Estudos de Vetores e Doenças Infecciosas. Desde a sua implementação em 2008, o REVIVE contribuiu para o conhecimento eco epidemiológico das espécies vetor presentes nas várias regiões do país, a sua distribuição, bem como clarificar o seu papel como vetores de agentes de doença. Os relatórios detalhados do programa REVIVE são enviados anualmente às Administrações Regionais de Saúde e à DGS. A publicação do resumo geral é disponibilizada, anualmente, no portal do INSA. (46)

De acordo com último relatório disponível correspondente ao ano 2015 foram identificadas 21 espécies de mosquitos no laboratório. Entre os mosquitos adultos colhidos, 92% eram fêmeas devido ao método de captura mais utilizado, nomeadamente as armadilhas CDC desenhadas para atrair fêmeas. A única espécie exótica/invasora identificada foi *Aedes aegypti*, na ilha da Madeira, onde está registada a sua presença desde 2005. O mosquito foi detetado pela primeira vez na freguesia de Santa Luzia, Funchal, Madeira. Tudo indica que terá chegado à região numa importação de palmeiras para um jardim público. Apesar das medidas de combate, com recurso a desinfestações, adotadas pelas autoridades regionais desde outubro de 2005, o mosquito estabeleceu-se na ilha e representa hoje um problema de Saúde Pública no concelho do Funchal e Câmara de Lobos. A abundância relativa de *Aedes aegypti* determinada no REVIVE 2015 na Madeira foi de 80% em mosquitos adultos e de 81% em imaturos. A abundância na amostragem REVIVE 2011-2015 foi de 58% e 51%, respetivamente, traduzindo o crescimento relativo desta espécie na região. O *Aedes albopictus*, outra espécie exótica/invasora, ainda não foi identificada no âmbito do REVIVE, nem em Portugal continental nem na Região Autónoma da Madeira. (47)

Neste projeto efetuou-se também a pesquisa de agentes patogénicos transmitidos por mosquitos com maior impacto em Saúde Pública, presentes ou em risco de serem introduzidos em Portugal. Neste sentido, todos os *pools* de mosquitos de espécies com capacidade vetorial

têm sido pesquisados para a presença de ácidos nucleicos de flavivírus, que incluem os vírus do Nilo Ocidental, Dengue, Febre Amarela, Zika e Encefalite Japonesa. Em 2015, dos 5065 mosquitos analisados, nenhum estava infetado por flavivírus patogénicos para o Homem. (47)

De acordo com o Regulamento Sanitário Internacional devem ser estabelecidos programas de vigilância e controlo de vetores no perímetro de portos e aeroportos, locais privilegiados para os processos de invasão e estabelecimento de espécies exóticas. A vigilância nestes locais deve ser realizada durante todo o ano. A vigilância em aeroportos, no âmbito do REVIVE 2015 foi realizada nos três aeroportos internacionais, Faro, Lisboa e Porto, e no aeródromo de Tires, Cascais. A vigilância em portos, no âmbito do REVIVE 2015, foi realizada em dez portos, nomeadamente Aveiro, Faro, Figueira da Foz, Leixões, Almada, Portimão, Setúbal, Sines, Viana do Castelo e Vila Real de Santo António. A vigilância em zonas de fronteira foi realizada em Alcoutim e Castro Marim, no Algarve. Em 2015 foram identificadas 9 espécies de mosquitos em zonas de fronteira e no perímetro exterior e interior de portos e aeroportos do país. As espécies mais abundantes coincidiram com as espécies detetadas no resto do país, não tendo sido identificadas espécies exóticas/invasoras. (47)

Até à data, não há nenhuma evidência de transporte de mosquitos infetados por Zika em aviões. Desse modo, o risco de importação de mosquitos Zika-infetados ou a transmissão de arbovírus dentro das cabines dos aviões é baixo. A importação mais provável do vírus para Portugal poderá ocorrer através de viajantes infetados que regressam de países endémicos. (26)

5.1.3. Vigilância epidemiológica

A vigilância epidemiológica em Portugal baseia-se na notificação de casos autóctones, importados, ou dos casos de infeção por outras vias de transmissão, incluindo as vias sexual, perinatal e transfusão de sangue e derivados. Para atingir este fim, são utilizadas duas ferramentas distintas, o Sistema Nacional de Vigilância Epidemiológica (SINAVE), o Registo Nacional de Anomalias Congénitas (RENAC) e informação recebida através da Saúde 24 (808 24 24 24). A nível internacional, casos de infeção são notificados através do *The European Surveillance System* (TESSy). (4)

O SINAVE é um sistema de vigilância em Saúde Pública, que identifica situações de risco, recolhe, atualiza, analisa e divulga os dados relativos a doenças transmissíveis e outros riscos em Saúde Pública, bem como prepara planos de contingência face a situações de emergência ou tão graves como de calamidade pública. Este sistema permite a atuação de uma rede de âmbito nacional, envolvendo os médicos, os serviços de Saúde Pública, os laboratórios, as autoridades de saúde e outras entidades dos sectores público, privado e social, cujos participantes contribuem para um sistema nacional de informação. Assim, o SINAVE permite ao médico notificar, em tempo real, a ocorrência de uma doença transmissível à autoridade de saúde local, de modo a que se proceda à implementação de medidas de prevenção e controlo,

limitando a disseminação da doença e a ocorrência de casos adicionais. Funciona ainda como um instrumento para a monitorização contínua da ocorrência das doenças transmissíveis de declaração obrigatória em Portugal, que inclui a infeção por vírus Zika (**Anexo 2**). Perante um doente com suspeita de infeção por vírus Zika, o médico deve notificar o caso no SINAVE, selecionando a janela “Infeção por vírus Zika”. A notificação de casos de SGB deve também ser realizada através deste sistema, selecionando a janela “Paralisia Flácida Aguda. (24) (48)

O RENAC é um registo nosológico de base populacional, que funciona em Portugal desde 1997 e integra o *European Surveillance of Congenital Anomalies* (EUROCAT). A finalidade deste registo é fornecer informação sobre a epidemiologia das anomalias congénitas em Portugal, manter um sistema de vigilância que permita detetar novas exposições teratogénicas, avaliar a efetividade de medidas de prevenção primária e avaliar o impacto do diagnóstico pré-natal. Os médicos devem notificar os casos de malformação congénita, nomeadamente microcefalia, logo que diagnosticados, ainda antes de concluída a investigação causal. Essa notificação deve ser feita através do registo eletrónico na plataforma online ou em suporte de papel. (24) (49)

5.1.4. Diagnóstico Laboratorial

O CEVDI/INSA tem desenvolvido o diagnóstico e estudos epidemiológicos de vírus transmitidos por artrópodes desde o princípio dos anos 90. O vírus Zika foi considerado, desde a sua descoberta até 2007, um vírus em que a maioria das infeções eram assintomáticas ou com capacidade para desenvolver apenas doença ligeira e autolimitada, não tendo sido por isso, desenvolvidos métodos de diagnóstico comerciais. No entanto, alguns laboratórios a nível mundial, incluindo o CEVDI/INSA logo em 2007, desenvolveram métodos de diagnóstico *in house*. Portugal foi por isso um dos primeiros países europeus a dispor de diagnóstico do vírus Zika, pelo que autoridades de saúde de vários países têm recorrido ao material e conhecimentos desenvolvidos pelo CEVDI/INSA. (38) (50)

O diagnóstico laboratorial de Zika pode ser solicitado ao CEVDI/INSA como diagnóstico molecular e/ou diagnóstico serológico. O diagnóstico serológico pode incluir o painel Flavivírus, em que são também testados os anticorpos contra a Dengue, Febre Amarela, vírus do Nilo Ocidental e da Encefalite da Carraça, ou o painel Arbovírus, em para além dos Flavivírus, são analisados anticorpos anti- Chikungunya. (38)

As amostras de rotina, sangue e urina, devem ser acompanhadas do respetivo formulário (**Anexo 1**) e enviadas de acordo com as normas de transporte de amostras para uma das seguintes moradas:

- Central de análises/Instituto Ricardo Jorge, Avenida Padre Cruz, 1649-016 Lisboa.
- Centro de Estudos de Vetores e Doenças Infeciosas/Instituto Ricardo Jorge, Avenida da Liberdade 5, 2965-575 Águas de Moura.

- Centro de Saúde Pública Dr. Gonçalves Ferreira/Instituto Ricardo Jorge, Rua Alexandre Herculano 321, 4000-055 Porto. (24)

Embora não sejam consideradas amostras biológicas de rotina, o CEVDI/INSA está preparado para analisar outras amostras, incluindo líquido amniótico, placenta, tecidos fetais e sémen. O período de resposta para as análises realizadas no CEVDI/INSA em Águas de Moura, é de três dias úteis para o diagnóstico serológico e cinco dias úteis para o diagnóstico molecular, a contar da data de receção da amostra. (24)

De junho de 2015 a junho 2016, foram enviadas aos laboratórios de referência nacionais 388 amostras solicitando o de diagnóstico de Zika. A maior parte dos pedidos coincidiram temporalmente com a declaração de emergência em Saúde Pública pela OMS. Nesse período foram confirmados 17 casos de infeção, todos eles importados. A origem geográfica dos casos de importação foi, sobretudo, o Brasil com 13 casos (76%) identificados. Os restantes casos tiveram origem na Colômbia, Martinica, Venezuela e Cabo Verde. De acordo com a última atualização da DGS do dia 13 de julho de 2016, em termos cumulativos, verificaram-se até ao momento 18 casos importados de Zika. (38) (9)

Em fevereiro de 2017, o INSA promoveu a capacitação de profissionais na área laboratorial da Região Autónoma da Madeira para o diagnóstico do vírus Zika. Duas especialistas do INSA estiveram na região para colaborar na implementação de metodologias de diagnóstico imunológico e direto para pesquisa de anticorpos anti Zika ou da presença do vírus em amostras biológicas humanas. A colaboração entre as duas instituições prevê a disponibilização por parte do INSA de todos os materiais e reagentes de referência, assim como de protocolos de trabalho e colaboração na instalação de tecnologias específicas no Laboratório de Patologia Clínica do Hospital Dr. Nélio Mendonça, no Funchal. Esta colaboração entre o INSA e o Instituto de Administração da Saúde da Região Autónoma da Madeira surge na sequência do recente surto internacional de Zika e tem em consideração o facto de na ilha da Madeira existir o mosquito vetor desta doença. (50)

5.1.5. Resposta

O planeamento de atividades de resposta requer uma abordagem estratégica e operacional para assegurar a disponibilidade de planos e de outros documentos de preparação a nível nacional, regional e local. (4)

Considerando que a ilha da Madeira regista a presença do vetor *Aedes aegypti*, sempre que são detetados casos suspeitos de importação da doença, procede-se a um inventário entomológico numa área aproximada de 200 metros, em torno da residência e do local de atividade profissional do caso em investigação. Se as condições ambientais ou a atividade vetorial observada indicar risco potencial de transmissão local são implementadas medidas de

controlo ambiental e eliminação mecânica de criadores de mosquitos, aplicação de larvicidas, bem como atividades de porta a porta incluindo busca ativa de casos suspeitos. (51)

5.1.6. Comunicação do risco

A comunicação de risco em Saúde Pública tem características próprias das quais se salientam a centralidade, a pro-atividade e a prontidão na resposta. A prevenção e controlo de doenças transmitidas por vetores requerem a elaboração, atualização, coordenação e divulgação de informação a diferentes destinatários e o envolvimento de parceiros de todos os setores da sociedade, tendo em conta valores culturais. É essencial captar a atenção dos *media*, selecionar mensagens chave para facilitar a comunicação, promover a divulgação de informação dirigida a públicos-alvo, nomeadamente viajantes, profissionais de saúde e cidadãos em geral, e promover o envolvimento da comunidade. (4)

É crucial que a comunicação interna na área da saúde seja afinada e implementada, entre as diversas entidades e o núcleo de coordenação da comunicação, para que a informação válida e consistente chegue em tempo real a todos os profissionais de saúde. A página *online* da DGS permite o acesso a informação atualizada, incluindo orientações e recomendações, sobre a infeção por Zika. (4)

A estratégia de comunicação é uma abordagem dinâmica e como tal todas as medidas e ações desenvolvidas são flexíveis e adaptáveis à evolução da infeção por Zika e do seu impacto na saúde e na sociedade. Considerando o nível de risco de Portugal, verde e amarelo, a comunicação incide na informação proativa, principais riscos, formas de transmissão e procedimentos adequados de resposta, dirigida aos cidadãos, profissionais de saúde e comunicação social. Deve ser dada atenção especial à comunicação para grupos específicos, nomeadamente viajantes, grávidas, mulheres em idade fértil e seus parceiros, doentes imunocomprometidos e doentes crónicos. (4)

5.2. Recomendações da Direção Geral da Saúde

5.2.1. Antes de viajar

Todas as pessoas que pretendam viajar para uma área afetada devem: (24)

- a. Procurar aconselhamento em Consulta do Viajante, pelo menos 4 semanas antes da viagem.
- b. As mulheres que planeiam engravidar devem mencionar essa intenção na Consulta do Viajante e seguir rigorosamente as medidas que lhes forem propostas. Atualmente não é aconselhado engravidar durante a viagem.
- c. As grávidas não devem viajar para áreas afetadas. Caso tal não seja possível, devem procurar aconselhamento em Consulta do Viajante ou junto do médico que acompanha a gravidez.
- d. As pessoas com doenças crónicas graves ou imunocomprometidas devem obter aconselhamento médico antes da viagem.

5.2.2. Durante a estadia

Durante a estadia numa área afetada, é aconselhado: (24)

- a. Seguir as recomendações das autoridades locais.
- b. Adotar as medidas de proteção individual para prevenir a picada de mosquitos.
 - i. Aplicar repelentes de insetos aprovados pela DGS (**Anexo 3**), observando as instruções do fabricante.
 - Crianças e mulheres grávidas devem utilizar repelentes de insetos apenas mediante aconselhamento de profissional de saúde;
 - Não são recomendados para crianças com idade inferior a 3 meses;
 - Se tiver de utilizar protetor solar e repelente, deverá aplicar primeiro o protetor solar e depois o repelente.
 - ii. Ter especial atenção aos períodos do dia em que os mosquitos do género *Aedes* picam mais frequentemente, do nascer ao por do sol.
 - iii. Proteger as crianças com redes mosquiteiras nos carrinhos de bebé ou berços.
 - iv. Optar preferencialmente por alojamento com ar condicionado. Em alternativa, utilizar redes mosquiteiras, mesmo durante o dia.

- v. Utilizar vestuário preferencialmente largo, de cores claras e adequado para diminuir a exposição corporal à picada.
- c. Adotar medidas para reduzir o risco de transmissão sexual: abstinência sexual ou usar preservativo durante a estadia.
- d. As mulheres grávidas devem adotar relações sexuais protegidas com preservativo ou abstinência sexual até ao final da gravidez.
- e. Consultar os serviços de saúde locais se desenvolver sintomas (febre, erupção cutânea ou outros).

O N,N-dietil-m-toluamida (DEET) é um composto ativo encontrado em muitos produtos repelentes em várias formulações. Um produto contendo DEET a 23,8% fornece uma proteção de aproximadamente 5 horas contra a picada de mosquitos. Repelentes contendo DEET a 20% e 6,65% fornece uma proteção de quase 4 horas ou duas horas, respetivamente. (52)

5.2.3. Após o regresso

Após o regresso de uma área afetada é recomendado: (24)

- a. Os viajantes que apresentem sintomas sugestivos de infeção por Zika, até 2 semanas após a data de regresso, devem contactar a Saúde 24 (808 24 24 24) ou consultar o seu médico, referindo a viagem recente.
- b. As grávidas, mesmo sem sintomas, devem mencionar a viagem recente durante as consultas de vigilância pré-natal.
- c. As grávidas devem adotar relações sexuais protegidas com preservativo ou abstinência sexual até ao final da gravidez.
- d. Os viajantes devem adotar relações sexuais protegidas com preservativo para prevenção da transmissão sexual:
 - i. O homem, com ou sem sintomas, durante 6 meses após a data de regresso.
 - ii. A mulher, com ou sem sintomas, durante 8 semanas após a data de regresso.
- e. Os viajantes que planeiam ter filhos devem evitar a gravidez:
 - i. Durante 6 meses após o regresso, se o homem viajou;
 - ii. Durante 8 semanas após o regresso, se apenas a mulher viajou.
- f. As pessoas que estiveram em áreas afetadas e viajarem para áreas onde o vetor esteja presente, mas não exista transmissão ativa da doença, como por exemplo a Região Autónoma da Madeira, devem adotar medidas de proteção individual para a picada de mosquitos durante

3 semanas após o regresso. Esta medida destina-se a prevenir a transmissão da infeção para o vetor.

5.2.4. Gestão clínica dos casos suspeitos/confirmados

Dado que a infeção por Zika encontra-se na lista de doenças transmissíveis de notificação obrigatória, perante um doente com suspeita de infeção por Zika, o médico deve notificar o caso no SINAVE. (24)

A notificação de casos de SGB deve também ser realizada através do SINAVE, selecionando o campo “Paralisia Flácida Aguda”. A SGB ou outros distúrbios neurológicos devem ser notificados e associados à infeção por Zika, se os achados clínicos assim o justificarem. (24)

Os médicos devem igualmente notificar os casos de malformação congénita, nomeadamente microcefalia em fetos ou recém-nascidos, logo que diagnosticados, mesmo antes de concluída a investigação causal. Essa notificação deve ser feita no RENAC através do registo eletrónico na plataforma online ou em suporte de papel. No protocolo de investigação da microcefalia diagnosticada durante o período fetal deve ser incluída, entre as causas infecciosas, a pesquisa da infeção por Zika nas mulheres provenientes de áreas afetadas ou que tiveram relações sexuais com homens provenientes das mesmas. Na suspeita de infeção fetal, a grávida deve ser referenciada para um centro de Diagnóstico Pré-Natal. (24)

Todas as consultas pré-natais deverão constituir uma oportunidade para identificar mulheres em risco de contrair a infeção neste período. A recolha da história clínica é uma ferramenta útil para este fim, uma vez que os fatores de risco se traduzem na estadia ou residência em regiões endémicas, ou relação sexual com parceiro nas condições anteriores. Caso o risco seja identificado, ou perante uma mulher sintomática, é aconselhável a avaliação clínica pormenorizada. De acordo com a DGS, perante uma grávida com sintomas compatíveis com infeção por Zika ou história de exposição ao vírus, incluindo exposição sexual, é recomendado a realização do diagnóstico laboratorial ecografia fetal. Se a ecografia não revelar sinais de alarme, esta deverá ser repetida de 4 em 4 semanas. Por outro lado, sempre que existirem sinais compatíveis com microcefalia, nomeadamente o perímetro cefálico inferior ao padronizado para a idade gestacional, calcificações intracranianas ou outras alterações do sistema nervoso central, impõe-se a realização de amniocentese para pesquisa de RNA viral e confirmação do diagnóstico etiológico. A sensibilidade da amniocentese é maior após a vigésima primeira semana, à medida que a virémia fetal aumenta e os rins excretam quantidades do vírus progressivamente maiores através da urina. (24) (27)

5.3. Instituto Português do Sangue e da Transplantação

Os surtos de doenças epidémicas, como o Zika, requerem uma abordagem multidisciplinar ampla que deve incluir a Saúde Pública, a saúde animal e a vigilância entomológica em colaboração com as Autoridades Competentes, os Serviços de Sangue e Medicina Transfusional, entre outros. Esta abordagem multidisciplinar deve permitir a avaliação contínua do risco, a nível nacional, com o objetivo de facilitar a tomada de decisões adequadas e oportunas em vários campos da saúde, nomeadamente na transfusão de sangue e componentes sanguíneos. (26)

A Comissão Europeia nomeou um grupo de trabalho em março de 2016, para apoiar o ECDC na elaboração de um plano de preparação para a possível ocorrência de surtos de vírus Zika na Europa, no qual participaram vários países entre os quais Portugal. Este documento inclui elementos-chave a serem considerados na tomada de decisão, avaliação e gestão dos riscos decorrentes da infeção por vírus Zika e descreve as medidas a implementar para a prevenção da transmissão da infeção através da transfusão de sangue e derivados. (26)

Tradicionalmente existem três medidas para reduzir o risco de transmissão de infeção através da transfusão, do dador para o recetor:

- (1) Suspensão do dador/ seleção com base na entrevista /avaliação da história clínica e estilo de vida.
- (2) Rastreio laboratorial de uma amostra de sangue do dador no momento da dádiva.
- (3) Técnicas de inativação patogénica.

As medidas para prevenir a transmissão do vírus Zika através da transfusão estão orientadas para a suspensão de dadores em risco de estarem infetados no momento da dádiva. Estes incluem os indivíduos com um diagnóstico clínico recente de infeção pelo vírus Zika, residentes em áreas afetadas, viajantes que tenham regressado de áreas com transmissão ativa do vírus, e indivíduos com exposição sexual desprotegida com pessoas residentes ou regressadas de regiões endémicas. Assim, o Instituto Português do Sangue e da Transplantação (IPST) recomenda aos seus Serviços de Sangue a:

- Suspensão temporária por um prazo de 120 dias:
 - Dos candidatos à dádiva de sangue com o diagnóstico recente de infeção pelo vírus Zika, mesmo após total recuperação dos sintomas.
 - Dos candidatos à dádiva de sangue que tenham tido contacto sexual com pessoa a quem tenha sido diagnosticada infeção pelo vírus Zika.
- Suspensão temporária por um prazo de 28 dias:
 - Dos candidatos à dádiva que tenham permanecido pelo menos uma noite numa área afetada.

- Dos candidatos à dádiva com sintomas sugestivos de infeção pelo vírus Zika nos 14 dias após o regresso de uma área afetada.
- Dos candidatos à dádiva de sangue com contacto sexual com uma pessoa que tenha viajado ou residido numa área afetada pelo vírus. (26)

Qualquer caso de transmissão da infeção pós-transfusão, o hospital deve comunicar imediatamente o Serviço de Sangue que distribuiu os componentes sanguíneos envolvidos e notificar o caso no Sistema Português de Hemovigilância. (26)

5.4. Conselho Nacional de Procriação Medicamente Assistida

Apesar de não existir qualquer informação sobre as consequências da infeção pelo vírus Zika no âmbito das técnicas de procriação medicamente assistida, considerando a informação disponível, o Conselho Nacional de Procriação Medicamente Assistida recomenda aos seus centros que:

- a) Não sejam aceites dádivas de dadores terceiros de espermatozoides que tenham regressado há menos de 6 meses de países em que a infeção por vírus Zika tenha expressão epidémica.
- b) Não sejam aceites dádivas de dadoras terceiras de ovócitos que tenham regressado desses países há menos de 28 dias.
- c) Os diretores dos centros exerçam o grau de preocupação que achem adequado em relação a ciclos intraconjugais em que pelo menos um dos parceiros tenha visitado um dos países em causa, mesmo que nenhum tenha manifestado sintomas da doença.
- d) Mantenham especial atenção à atualização de informação nesta área, nomeadamente através do site da DGS. (53)

Conclusão

O vírus Zika é um flavivírus transmitido sobretudo pelos mosquitos *Aedes*. O vírus foi registado pela primeira vez em 1947, quando identificado em macacos da Floresta Zika, no Uganda. Entretanto, somente em 1952 foram relatados os primeiros casos de infeção em seres humanos, na Nigéria. Desde então, o vírus Zika disseminou-se do continente africano à Oceânia em 2007, e à Polinésia Francesa no ano de 2013. O Brasil notificou os primeiros casos de infeção em 2015, e atualmente, a sua presença já está documentada em cerca de 70 países.

A grande maioria dos indivíduos infetados, cerca de 80%, são assintomáticos. Nos restantes casos, os sintomas e sinais clínicos da doença são, em regra geral, ligeiros e autolimitados. No entanto, existe hoje consenso científico de que o vírus Zika pode ser, de facto, uma causa etiológica de microcefalia congénita e da SGB. Apesar do vírus ser conhecido há 70 anos, apenas em 2013 é que foi associado à microcefalia congénita e à SGB, nunca tendo sido reportados casos de malformações congénitas ou distúrbios neurológicos nos surtos que tiveram lugar na Ásia ou em África. Várias razões podem ser enumeradas para explicar esta capacidade evolutiva da doença. Em primeiro lugar, em África, o vírus permaneceu quase exclusivamente no ciclo selvagem, envolvendo sobretudo os macacos e mosquitos. Nos casos esporádicos de infeção do ser humano em África, a linhagem africana do vírus Zika está associada a cargas virais sanguíneas inferiores em comparação à linhagem asiática do vírus, a mesma que está na origem dos recentes surtos epidémicos relatados desde 2013 nas regiões do Pacífico e países do continente americano. Em segundo lugar, as mutações genéticas identificadas entre a linhagem asiática original do vírus e a mesma linhagem que disseminou ao continente americano contribuíram para a melhor adaptação do vírus ao mosquito e hospedeiro vertebrado através da maior eficácia da replicação viral, o que justifica parcialmente o aparecimento das complicações emergentes da doença no ser humano. Por fim, a microcefalia congénita e a SGB são doenças raras que podem ter várias etiologias além da infeção pelo vírus Zika e, muito provavelmente, os casos destas doenças associadas à infeção Zika não foram registados durante o surto na Ásia devido à panóplia de causas existentes e desconhecimento da relação da infeção com estas complicações.

A apresentação clínica da doença aguda é inespecífica, e por essa razão, pode ser facilmente confundida com outras doenças febris infecciosas, principalmente a Dengue e o Chikungunya. Geralmente, estas doenças partilham a mesma distribuição geográfica, muitas vezes regiões subdesenvolvidas com pobre acesso aos cuidados de saúde, dificultando ainda mais o seu diagnóstico. Estes fatores, associados ao facto de os sintomas desencadeados durante a fase aguda da doença não motivarem os pacientes a procurarem apoio médico, somado à indisponibilidade de testes diagnósticos específicos na maioria das unidades hospitalares contribuem para a subnotificação dos casos e desconhecimento da real incidência da doença do vírus Zika.

O aumento da atividade vetorial como consequência das alterações climáticas e do intenso transporte internacional de mercadorias, o aumento da exposição humana aos mosquitos, a sobrelocação de cidade com condições precárias de saneamento básico, a falta de imunidade da população pelo vírus Zika e o aumento cada vez maior de viagens internacionais de passageiros são os principais fatores que contribuem para a disseminação desta doença emergente. Apesar da disseminação do vírus ser facilitada em áreas subdesenvolvidas, os grandes centros urbanos não estão isentos de risco. Além da capacidade dos mosquitos em incluírem-se nos ecossistemas urbanos, o recente reconhecimento de outras vias de transmissão da doença, sobretudo a sexual e intrauterina, veio reforçar a necessidade do estabelecimento de medidas preventivas na Europa, em Portugal inclusive, com o intuito de uma melhor preparação intersectorial para o combate à doença e o respetivo impacto socioeconómico adjacente.

Em Portugal apenas foram notificados 18 casos de doença do vírus Zika, todos eles importados de países endémicos. Considerando que a espécie do mosquito *Aedes aegypti* está estabelecida na Região Autónoma da Madeira desde 2005 e tendo em conta a imprevisibilidade de evolução que acompanha sempre as doenças infecciosas, a atitude preventiva foi considerada a estratégia mais adequada e posteriormente adotada em Portugal. A criação do Plano Nacional de Prevenção e Controlo de Doenças Transmitidas por Vetores tem como principal finalidade a minimização do impacto do vírus Zika no nosso país através da cooperação intersectorial ativa de entidades e setores relevantes como o Ministério da Saúde, Ministério do Ambiente, Proteção Civil, comunidade científica, autarquias, hospitais públicos e privados, turismo, agricultura, entre outros. A execução deste plano permitiu o desenvolvimento de uma rede eficaz de vigilância vetorial e epidemiológica, capacidade de identificação e comunicação do risco, assim como capacidade de resposta, nomeadamente através da formação e treino dos profissionais de Saúde.

A base desta estratégia assenta essencialmente na prevenção primária da doença, isto é, um conjunto de ações que visam evitar a doença na população, removendo os fatores causais que visam a diminuição da incidência da doença. Além das medidas para este fim mencionadas no capítulo 5, uma vertente igualmente importante é a sensibilização da população. Uma população informada e com conhecimento acerca dos riscos da doença, dos meios de transmissão existentes, dos micro ecossistemas favoráveis ao desenvolvimento dos mosquitos e do impacto individual e mundial causado pela doença, não só contribui para a consciencialização individual face à doença, incentivando as medidas de prevenção pessoal, como fomenta também o espírito de convivência em comunidade e deveres para com esta, nomeadamente através da importância das medidas de contenção ao vetor tais como a eliminação dos criadouros de água estagnada nas suas habitações ou campos agrícolas. Nesta vertente, os *media* assumem um papel chave, uma vez que possuem os meios necessários para transmitir a informação à população. À semelhança do que foi realizado na Região Autónoma

da Madeira, podem ser utilizados para este fim campanhas ou anúncios na rádio, televisão, jornais e ainda nas redes sociais.

Apesar de não terem sido detetados casos autóctones da infeção em Portugal, o impacto causado pelas complicações neurológicas associadas à doença Zika, a necessidade acrescida do trabalho de investigação para compreender melhor a doença e as suas complicações, a ausência de uma vacina profilática para os grupos de risco, a possibilidade de transmissão da doença aos parceiros sexuais mesmo na ausência de sintomas, o subdiagnóstico da doença, e a imprevisibilidade que a doença demonstrou mundialmente nos últimos 4 anos, são fortes motivos que justificam todo o trabalho de campo e de prevenção que está a ser realizado em Portugal. Demonstra-se, assim, que até ao momento em que se saiba mais sobre o vírus e desenvolvam-se meios mais eficazes de combate à doença, que esta pode ser controlada desde que existam meios estratégicos e de preparação para tal. E nesse aspeto, Portugal está preparado.

Bibliografia

1. Saiz J, Vázquez-calvo Á, Blázquez AB, Merino-ramos T, Escribano-romero E, Martín-acebes MA. Zika Virus : the Latest Newcomer. *Front Microbiol.* 2016;7(April):1-19.
2. Direção Geral da Saúde. Plano Nacional de Prevenção e Controlo de Doenças Transmitidas por Vetores. Direção Geral da Saúde. 2016;(Junho):2-12.
3. Kim E, Tm S, Myco- RGM. Zika Virus [Internet]. Vol. 20, *Emerging Infectious Diseases.* 2014. p. 1090. Available from: <https://wwwnc.cdc.gov/eid/article/20/6/pdfs/et-2006.pdf>. Acedido em outubro de 2016
4. Direção Geral da Saúde. Plano Nacional de Prevenção e Controlo de Doenças Transmitidas por Vetores, 1ª versão. 2016;1(junho):1-23.
5. Mo Y, Salada BMA, Tambyah PA. Zika virus – a review for clinicians. *Oxford Univ Press.* 2016;(june):1-12.
6. Centers for Disease Control and Prevention. world-map-areas-with-zika @ wwwnc.cdc.gov [Internet]. Available from: <https://wwwnc.cdc.gov/travel/page/world-map-areas-with-zika>. Acedido em novembro de 2016
7. World Health Organization. Countries and territories reporting mosquito-borne Zika virus transmission [Internet]. World Health Organization. 2016. Available from: <http://www.who.int/emergencies/zika-virus/situation-report/27October-list-of-countries-Zika.pdf?ua=1>. Acedido em novembro de 2016
8. World Health Organization. WHO statement on the first meeting of the International Health Regulations (2005) (IHR 2005) Emergency Committee on Zika virus and observed increase in neurological disorders and neonatal malformations [Internet]. World Health Organization. 2016. Available from: <http://who.int/mediacentre/news/statements/2016/1st-emergency-committee-zika/en/>. Acedido em novembro de 2016
9. Direção Geral da Saúde. Doença por vírus Zika - atualização de 13 de julho [Internet]. 2016. Available from: <http://www.dgs.pt/em-destaque/doenca-por-virus-zika-atualizacao.aspx>. Acedido em dezembro de 2016
10. George HM. Doença por vírus Zika Vírus, número 001/2016, data 15/01/2016, atualização 02/06/2016. Direção Geral da Saúde. 2016;1-11.
11. Perera-lecoin M, Meertens L, Carnec X, Amara A. Flavivirus Entry Receptors: An Update. *mdpi.* 2013;6(december):69-88.


12. Calvet G, Aguiar RS, Melo ASO, Sampaio SA, Filippis I De, Fabri A, et al. Detection and sequencing of Zika virus from amniotic fluid of fetuses with microcephaly in Brazil : a case study. *Lancet*. 2016;16(june):653-60.
13. Chan JFW, Choi GKY, Yip CCY, Cheng VCC, Yuen K. Zika fever and congenital Zika syndrome : An unexpected emerging arboviral disease? *J Infect* [Internet]. 2016;(March). Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jinf.2016.02.011>. Acedido em julho de 2016
14. mosquito-no-mundo @ doc.iasaude. [Internet]. Instituto da Administração da Saúde e Assuntos Sociais da Região Autónoma da Madeira. Available from: <http://doc.iasaude.pt/mosquito/index.php/mosquito/mosquito-no-mundo>. Acedido em janeiro de 2017
15. European Centre for Disease Prevention and Control. aedes-albopictus @ ecdc.europa.eu [Internet]. European Centre for Disease Prevention and Control. 2016. Available from: <http://ecdc.europa.eu/en/healthtopics/vectors/mosquitoes/Pages/aedes-albopictus.aspx>. Acedido em janeiro de 2017
16. European Centre for Disease Prevention and Control. aedes-aegypti @ ecdc.europa.eu [Internet]. European Centre for Disease Prevention and Control. 2016. Available from: <http://ecdc.europa.eu/en/healthtopics/vectors/mosquitoes/Pages/aedes-aegypti.aspx>. Acedido em janeiro de 2017
17. Centers for Disease Control and Prevention. Centers for Disease Control and Prevention - Transmissão e riscos do vírus Zika [Internet]. 2017. Available from: <https://portugues.cdc.gov/zika/transmission/index.html>. Acedido em fevereiro de 2017
18. Centers for Disease Control and Prevention. m_lifecycle @ www.cdc.gov [Internet]. Centers for Disease Control and Prevention. 2012. Available from: https://www.cdc.gov/dengue/entomologyecology/m_lifecycle.html. Acedido em julho de 2016
19. As A, Os PO, As L. Aedes aegypti. Centers Disease Control Prev [Internet]. Available from: https://portugues.cdc.gov/img/cdc/PT_47941.pdf. Acedido em junho de 2016
20. Características do Aedes aegypti [Internet]. Instituto da Administração da Saúde e Assuntos Sociais da Região Autónoma da Madeira. Available from: <http://doc.iasaude.pt/mosquito/index.php/mosquito/caracteristicas>. Acedido em julho de 2016
21. Atif M, Azeem M, Rehan M. Zika virus disease : a current review of the literature. *Infection*. 2016;(august).

22. Foy BD, Kobylinski KC, Foy JLC, Blitvich BJ. Probable Non - Vector-borne Transmission of Zika Virus , Colorado , USA. 2011;(may):1-7.
23. Musso D, Roche C, Robin E, Nhan T, Teissier A. Potential Sexual Transmission of Zika Virus. *Emerg Infect Dis.* 2015;21(2):2013-5.
24. Moura H. Doença por vírus Zika Vírus, número 001/2016, data 15/01/2016, atualização 21/12/2016. Direção Geral da Saúde. 2016;1-10.
25. Centers for Disease Control and Prevention. sexual-transmission-prevention @ portugues.cdc.gov [Internet]. Available from: <https://portugues.cdc.gov/zika/prevention/sexual-transmission-prevention.html>
26. Transplantação IP do S e. Plano de Preparação para o Zika Medidas preventivas para a segurança do sangue e componentes sanguíneos. 2016;(setembro).
27. Sérgio N, Beatriz DC, Carvalho F De, Dóris B, Silverio E, Cyllian B, et al. Zika virus and pregnancy : An overview. *Wiley.* 2017;(October 2016):1-8.
28. Vodusek VF, Vizjak A, Ph D, Pižem J, Ph D. Zika Virus Associated with Microcephaly. *N Engl J Med.* 2016;(march):951-8.
29. Poletti MOD, Sousa CF dos SS de, Sampaio MG. Evidências de transmissão vertical de arbovírus. *Soc Bras Pediatr.* 2016;6(1):21-4.
30. Rasmussen SA, Jamieson DJ, Honein MA, Ph D, Petersen LR. Special Report Zika Virus and Birth Defects – Reviewing the Evidence for Causality. *N Engl J Med.* 2016;(may).
31. Besnard M, Lastère S, Teissier A, Musso D. Evidence of perinatal transmission of Zika virus , French Polynesia , December 2013 and February 2014. *eurosurveillance.* 2014;(December 2013):8-11.
32. Musso D, Nhan T, Robin E, Roche C, Bierlaire D, Zisou K, et al. Potential for Zika virus transmission through blood transfusion demonstrated during an outbreak in French Polynesia , November 2013 to February 2014. *eurosurveillance.* 2014;(February):14-6.
33. Spring S, Services H. Revised Recommendations for Reducing the Risk of Zika Virus Transmission by Blood and Blood Components Guidance for Industry. *US Dep Heal Hum Serv Food Drug Adm.* (August 2016).
34. Centers for Disease Control and Prevention. Centers for Disease Control and Prevention, Zika e transfusão de sangue [Internet]. Centers for Disease Control and Prevention. Available from: <https://portugues.cdc.gov/zika/transmission/blood-transfusion.html>. Acedido em fevereiro de 2017


35. Centers for Disease Control and Prevention. Centers for Disease Control and Prevention, segurança de laboratórios ao trabalhar com o zika vírus [Internet]. Available from: <https://portugues.cdc.gov/zika/laboratories/lab-safety.html>. Acedido em fevereiro de 2017
36. Direção Geral da Saúde. Perguntas frequentes sobre Doença por Vírus Zika. 2016;1-4.
37. World Health Organization. Síndrome de Guillain-Barré [Internet]. 2016. Available from: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/guillain-barre-syndrome/pt/>. Acedido em fevereiro de 2017
38. Alves MJ, Zé-zé L. Diagnóstico laboratorial de casos de importação de infeções por vírus Zika. 2016;3-7.
39. Maharajan MK, Ranjan A, Chu JF, Foo WL. Zika Virus Infection : Current Concerns and Perspectives. Clin Rev Allergy Immunol [Internet]. 2016; Available from: <http://dx.doi.org/10.1007/s12016-016-8554-7>
40. Martínez-vega R, Porgo T V, Low N. Zika virus infection as a cause of congenital brain abnormalities and Abstract Background. 2016;(september):1-41.
41. Centers for Disease Control and Prevention. Centers for Disease Control and Prevention, Microcefalia e outros defeitos congênitos [Internet]. Available from: https://portugues.cdc.gov/zika/healtheffects/birth_defects.html. Acedido em janeiro de 2017
42. LONGO DL et al. Harrison 18ª edição, Medicina interna. 2013. 3473-3477 p.
43. World Health Organization. Guillain-Barré syndrome [Internet]. 2016. Available from: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/guillain-barre-syndrome/en/>. Acedido em fevereiro de 2017
44. Blake A, Mons S, Lastère S, Roche C, Vanhomwegen J, Dub T. Guillain-Barré Syndrome outbreak associated with Zika virus infection in French Polynesia : a case-control study. Lancet [Internet]. 2016;6736(16). Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)00562-6](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(16)00562-6)
45. Centers for Disease Control and Prevention. Centers for Disease Control and Prevention, Zika e a síndrome de Guillain-Barré [Internet]. 2016. Available from: <https://portugues.cdc.gov/zika/healtheffects/gbs-qa.html>. Acedido em fevereiro de 2017
46. REVIVE. Rede de Vigilância de Vetores [Internet]. Instituto Nacional de Saúde Doutor Ricardo Jorge. Available from: <http://www2.insa.pt/sites/INSA/Portugues/AreasCientificas/DoencasInfecciosas/AreasTrabalho/EstVectDoencasInfecciosas/Paginas/Revive.aspx>. Acedido em janeiro de 2017

47. Centro de Estudos de Vetores e Doenças Infecciosas Doutor Francisco Cambournac. Título: REVIVE 2011-2015 - Culicídeos e Ixodídeos : Rede de Vigilância de Vetores. 2016. 18-28 p.
48. SINAVE. SINAVE - Sistema Nacional de Vigilância Epidemiológica [Internet]. Direção Geral da Saúde. 2016. Available from: <https://www.dgs.pt/paginas-de-sistema/saude-de-a-a-z/sinave.aspx>. Acedido em março de 2017
49. RENAC. O Registo Nacional de Anomalias Congénitas [Internet]. 2017. Available from: <http://www.insa.min-saude.pt/registo-de-anomalias-congenitas/>. Acedido em março de 2017
50. Instituto Nacional de Saúde Doutor Ricardo Jorge. Instituto Ricardo Jorge capacita Região Autónoma da Madeira para diagnóstico do vírus Zika. 2016.
51. Secretaria Regional da Saúde. Comunicado Madeira.pdf. 2016. p. 1-3.
52. repelentes-e-inseticidas @ doc.iasaude.pt [Internet]. Instituto da Administração da Saúde e Assuntos Sociais da Região Autónoma da Madeira. 2016. Available from: <http://doc.iasaude.pt/mosquito/index.php/prevencao/repelentes-e-inseticidas>. Acedido em dezembro de 2016
53. Conselho Nacional de Procriação Medicamente Assistida. Recomendação relativa à prevenção contra infeção por vírus Zika na PMA. 2016. p. 1-2.

Anexo 1

 GOVERNO DE PORTUGAL
Ministério da Saúde

Centro de Estudos de Vetores e Doenças Infecciosas Doutor Francisco Camboumac
Av. da Liberdade, 5 - 2965-575 Águas de Moura Portugal | <http://www.insa.pt> | covid@insa.mh-saude.pt
tel: +351 286 912 202 fax: +351 286 912 155

Instituto Nacional de Saúde
Doutor Ricardo Jorge


FOLHA DE INQUÉRITO

Hospital/Centro de saúde _____
Serviço _____ Médico _____
Contacto telefónico _____ E-mail _____

Nome do doente _____
Data de nascimento __/__/____ Profissão/ocupação _____

Dados clínicos _____

Data do início dos sintomas __/__/____ Data da colheita das amostras para análise __/__/____
Terapêutica anterior à colheita _____

Picada por insectos ou carraças _____
Outras informações epidemiológicas _____

Viagens recentes:
País/Região _____ de __/__/____ a __/__/____

Vacinas recentes:
 Febre Amarela Encefalite Transmitida por Carraças Encefalite Japonesa em __/__/____
Outras _____

Pedido de diagnóstico laboratorial para _____

Testes requisitados: Amstras biológicas:

Pesquisa de anticorpos IgG e IgM Soro Plasma (mín. 1 ml)

Pesquisa de ácidos nucleicos (PCR, RT-PCR) Sangue total em EDTA (mín. 3 ml)

Urina (mín. 3 ml)

As amostras biológicas devem ser enviadas ao INSA acondicionadas e refrigeradas a 4°C, acompanhadas do respectivo termo de responsabilidade e folha de inquérito preenchida.

INSA-IMBO_05 Pág. 1 de 1

Anexo 2



Lista de doenças transmissíveis de notificação obrigatória

(Despacho nº 15385-A/2016 de 21 de dezembro)

Doenças de Declaração Obrigatória				
Botulismo	Doença Invasiva Pneumocócica	Hepatite B	Paralisia Flácida Aguda	Tétano, excluindo Tétano Neonatal
Brucelose	Doença Invasiva por <i>Haemophilus influenzae</i>	Hepatite C	Parotidite Epidémica	Tétano Neonatal
Campilobacteriose	Ébola	Hepatite E	Peste	Tosse Convulsa
Cólera	Equinococose/Hidatidose	Infeção pelo novo Coronavírus (MERS-CoV)	Poliomielite Aguda	Toxoplasmose Congénita
Criptosporidiose	Febre amarela	Infeção por <i>Bacillus anthracis</i>	Raiva	Triquinelose
Dengue	Febre Escaro-Nodular (<i>Rickettsiose</i>)	Infeção por <i>Chlamydia trachomatis</i> , incluindo Linfgranuloma venéreo	Rubéola Congénita	Tuberculose
Difteria	Febre Q	Infeção por <i>Escherichia coli</i> produtora de Toxina Shiga ou Vero (Stec/Vtec)	Rubéola, excluindo congénita	Tularémia
Doença de <i>Creutzfeldt-Jakob</i> (DCJ)	Febre Tifoide e Febre Paratifoide	Infeção por vírus do Nilo Ocidental	Salmoneloses não <i>Typhi</i> e não <i>Paratyphi</i>	Varíola
Doença de <i>Creutzfeldt-Jakob</i> variante (vDCJ)	Febres hemorrágicas virais e febres por arbovírus	Infeção por vírus ZIKA	Sarampo	VIH (Infeção pelo vírus da imunodeficiência humana) /SIDA
Doença de Hansen (Lepra)	Giardíase	Leishmaniose Visceral	Shigelose	Yersiniose
Doença de Lyme (Borreliose)	Gonorreia	Leptospirose	Sífilis Congénita	Resistências aos antimicrobianos
Doença dos Legionários	Gripe Não Sazonal	Listeriose	Sífilis, excluindo Sífilis congénita	
Doença Invasiva Meningocócica	Hepatite A	Malária	Síndrome Respiratória Aguda - SARS	

Anexo 3

AUTORIZAÇÕES DE PRODUTOS BIOCIDAS REPELENTE EMITIDAS PELA DIREÇÃO-GERAL DA SAÚDE



PRODUTO	A.V.	SUBSTÂNCIA ACTIVA (data de aprovação)	CAS	%	FORMULAÇÃO	CAPACIDADE	FUNÇÃO	EMPRESA
Acaros	1701S	N-Acetil-N-butil-β-alaninato de etilo (IR3535)	52304-36-6	17,5	Aerossol	35ml, 50ml, 100ml, 150ml, 500ml	Repelente de insetos, de uso doméstico - Pulverizar sobre superfícies têxteis	Smart Inovation, Lda.
Akpic Loção Anti-insectos	1587S	N-Acetil-N-butil-β-alaninato de etilo (IR3535)	52304-36-6	25	Loção incolor em vaporizador	75 ml	Repelente de insetos (mosquitos, moscardos, vespas, moscas). Eficaz contra <i>Aedes aegypti</i> e <i>Anopheles stephensi</i> , por pulverização localizada sobre a pele.	Laboratórios Expanscience – Produtos de Higiene, Sociedade Unipessoal, Lda.
Autan Activo Vaporizador	1295S	Icaridina	119515-38-7	20,0	Solução para pulverização	100 ml	Repelente de insetos	Johnson's Wax de Portugal, Lda.
Autan Família Bálsamo	1298S	Icaridina	119515-38-7	10,0	Emulsão	100 ml	Repelente de insetos	Johnson's Wax de Portugal, Lda.
Autan Family Care Bálsamo	1515S	Icaridina	119515-38-7	10,0	Emulsão	100 ml	Repelente de insetos	Johnson's Wax de Portugal – Produtos Químicos, Lda.
Autan Family Care Júnior Gel	1502S	Icaridina	119515-38-7	10,0	Emulsão	100 ml	Repelente de insetos	Johnson's Wax de Portugal – Produtos Químicos, Lda.
Autan Family Care Spray Seco	1585S	N,N-diethyl-m-toluamida (DEET)	134-62-3	15,27	Produto sob pressão	100 ml	Repelente de insetos (melgas e mosquitos)	Johnson's Wax de Portugal, Produtos Químicos Lda.
Autan Protection Plus Spray	1505S	Icaridina	119515-38-7	16,0	Produto sob pressão	100 ml 150 ml	Repelente de insetos	Johnson's Wax de Portugal – Produtos Químicos, Lda.
Autan Protection Plus Vaporizador	1512S	Icaridina	119515-38-7	20,0	Líquido	100 ml	Repelente de insetos	Johnson's Wax de Portugal – Produtos Químicos, Lda.
CHICCO Anti-mosquito Gel	1675S	Mistura cis e trans-p-metano-3,8 diol (Citriodiol)	42822-86-6	7,5	Gel	60 ml	Repelente de mosquitos (designadamente o <i>Aedes Albopictus</i>), aplicar a cada 3h, a partir dos 3 meses de idade	Artsana Portugal S.A.
CHICCO Anti-mosquito Roll on	1676S	Mistura cis e trans-p-metano-3,8 diol (Citriodiol)	42822-86-6	7,5	Roll on	60 ml	Repelente de mosquitos (designadamente o <i>Aedes Albopictus</i>), aplicar a cada 3h, a partir dos 3 meses de idade	Artsana Portugal S.A.
CHICCO Anti-mosquito Spray	1677S	Mistura cis e trans-p-metano-3,8 diol (Citriodiol)	42822-86-6	7,5	Spray	100 ml	Repelente de mosquitos (designadamente o <i>Aedes Albopictus</i>), vaporizar a cada 3h, a partir dos 3 meses de	Artsana Portugal S.A.

AUTORIZAÇÕES DE PRODUTOS BIOCIDAS REPELENTE EMITIDAS PELA DIREÇÃO-GERAL DA SAÚDE



PRODUTO	A.V.	SUBSTÂNCIA ACTIVA (data de aprovação)	CAS	%	FORMULAÇÃO	CAPACIDADE	FUNÇÃO	EMPRESA
							idade	
Contrapic Roll On	1273S	N-acetil-N-butil-.beta.-alaninato de etilo (IR3535)	52304-36-6	15	Gel	50 ml	Repelente de insectos	Crefar Representações, Lda
Contrapic Spray	1272S	N-acetil-N-butil-.beta.-alaninato de etilo (IR3535)	52304-36-6	15	Solução	75 ml	Repelente de insectos	Crefar Representações, Lda
Egrema Repelente de Insectos	1530S	N,N-dietyl-m-toluamida (DEET)	134-62-3	19,40	Loção	125 ml	Repelente de insectos	Sanoderm, Indústria Dermo-Cosmética, Lda.
Ezalo Pulseira Anti-Mosquitos	1609S	Geraniol Alfazema, <i>Lavandula hybrida</i> , extracto/Óleo de lavandina	106-24-1 91722-69-9	2,23 1,68	Pulseira em copolímero (EVA)	12g (1x 12g)	Repelente de mosquitos e melgas. Para uso no homem, por aplicação localizada no pulso ou tornozelo.	Procasa – Sociedade Europeia de Representações, Lda.
Gel dupla acção – Repulsivo 4h e calmante	1673S	N-Acetil-N-butil-β-alaninato de etilo (IR3535)	52304-36-6	10,00	Gel	6x 75 ml	Repelente de insectos. Para uso no homem, por aplicação, a cada 4 horas, a partir dos 36 meses de idade.	La Brosse et Dupont Portugal, S.A.
Laboratoires Mercurochrome Repelente de Mosquitos	1708S	N-Acetil-N-butil-β-alaninato de etilo (IR3535)	52304-36-6	20	Spray	Frasco de plástico de 100ml	Repelente de mosquitos (<i>Aedes Albopictus</i> e <i>Aedes Aegypti</i>), para uso no homem	Juva Portugal - Produtos para a Saúde, Cosméticos e Complementos Alimentares, Lda.
Leite repulsivo e calmante crianças	1674S	N-Acetil-N-butil-β-alaninato de etilo (IR3535)	52304-36-6	10,00	Líquida	6 X 100 ml	Repelente de insectos. Para uso no homem, por vaporização, a cada 4 horas, a partir dos 36 meses de idade	La Brosse et Dupont Portugal, S.A.
Loção Repulsiva 6h – alta protecção	1671S	N-Acetil-N-butil-β-alaninato de etilo (IR3535)	52304-36-6	10,00	Loção em vaporizador	6x 100 ml	Repelente de insectos. Para uso no homem, por pulverização localizada, a cada 6 horas, a partir dos 36 meses de idade	La Brosse et Dupont Portugal, S.A.
Loção Repulsiva 10h – muito alta protecção	1672S	N-Acetil-N-butil-β-alaninato de etilo (IR3535)	52304-36-6	15,00	Loção em vaporizador	6x 75 ml	Repelente de insectos. Para uso no homem, por pulverização localizada, a cada 10 horas, a partir dos 36 meses de idade.	La Brosse et Dupont Portugal, S.A.
Manouka Loção anti-mosquitos zonas tropicais	1642S	N-Acetil-N-butil-β-alaninato de etilo (IR3535)	52304-36-6	25,00	Loção aquosa	100ml	Repelente de insectos, por pulverização localizada sobre a pele	Sociedade Farmacêutica Gestafarma, Lda.

AUTORIZAÇÕES DE PRODUTOS BIOCIDAS REPELENTE EMITIDAS PELA DIREÇÃO-GERAL DA SAÚDE



PRODUTO	A.V.	SUBSTÂNCIA ACTIVA (data de aprovação)	CAS	%	FORMULAÇÃO	CAPACIDADE	FUNÇÃO	EMPRESA
Manouka Loção anti-mosquitos zonas temperadas	1643S	N-Acetil-N-butil-β-alaninato de etilo (IR3535)	52304-36-6	15,00	Loção aquosa	100ml	Repelente de insetos, por pulverização localizada sobre a pele	Sociedade Farmacêutica Gestafarma, Lda.
Manouka Bola Difusora anti-mosquitos	1644S	N-Acetil-N-butil-β-alaninato de etilo (IR3535)	52304-36-6	25,00	Material vaporizante (placa de celulose impregnada)	1 unidade	Repelente de insetos, por aplicação localizada	Sociedade Farmacêutica Gestafarma, Lda.
Moustidose, Cuidado repelente hidratante – Família, peles sensíveis	1661S	Icaridina	119515-38-7	25,00	Solução branco leite	50 ml 125 ml	Repelente de insetos contra <i>Aedes aegypti</i> e <i>Anopheles stephensi</i>	Laboratoires Gilbert
Nanofor Spray Repelente de Insetos	1706S	N-Acetil-N-butil-β-alaninato de etilo (IR3535)	52304-36-6	25	Emulsão	30ml, 90ml	Repelente de insetos para uso doméstico - Pulverização em tecidos	Nanolabel – Nanoparticulas Biocompatíveis, Lda.
Previpiq (Roll-on 20% DEET)	PT/DGS ARMPB-1/2015	N,N-diethyl-meta-toluamide (DEET)	134-62-3	20,65	Líquida	Frasco de vidro ou HPDE roll-on de 50 ml	Repelente de mosquitos adultos (<i>Culicidae</i>) <i>Culex</i> spp., <i>Anopheles</i> spp., <i>Aedes</i> spp.	Medinfar Consumer Health – Produtos Farmacêuticos, Lda.
Previpiq Sensitive (spray 9.5% DEET)	PT/DGS ARMPB-30/2015	N,N-diethyl-meta-toluamide (DEET)	134-62-3	9,5	Spray	Frasco Plástico: PP 75 ml	Repelente de mosquitos adultos (<i>Culicidae</i>) <i>House mosquito</i> , <i>Anopheles mosquitoes</i> , <i>Aedes mosquitoes</i> .	Medinfar Consumer Health – Produtos Farmacêuticos, Lda.
Parazeet Peles Normais	1550S	Icaridina	119515-38-7	10,449	Loção	75 ml	Repelente de Insetos	Chefaro Portuguesa – Distribuição de Produtos Farmacêuticos, Unipessoal, Lda.
Parazeet Peles Sensíveis	1551S	N-Acetil-N-butil-.beta.-alaninato de etilo (IR3535)	52304-36-6	19,646	Loção	75 ml	Repelente de Insetos	Chefaro Portuguesa – Distribuição de Produtos Farmacêuticos, Unipessoal, Lda.
Pré-Butix Creme	1300S	N-Acetil-N-butil-.beta.-alaninato de etilo (IR3535)	52304-36-6	10	Creme	40 ml	Repelente de Insetos	Pierre Fabre Dermo-Cosmétique, Portugal, Lda.
Pré-Butix Especial Trópicos KBR 25%	1541S	Icaridina	119515-38-7	25,00	Loção	75 ml	Repelente de insetos	Pierre Fabre Dermo-Cosmétique, Portugal, Lda.
Pré-Butix Gel Concentrado	1301S	N-Acetil-N-butil-.beta.-alaninato de etilo (IR3535)	52304-36-6	20	Gel Roll-on	40 ml	Repelente de Insetos	Pierre Fabre Dermo-Cosmétique, Portugal, Lda.
Pré-Butix Gel IR3535 25%	1557S	N-Acetil-N-butil-.beta.-alaninato de etilo (IR3535)	52304-36-6	25	Gel	40 ml	Repelente de Insetos	Pierre Fabre Dermo-Cosmétique, Portugal, Lda.
Pré-Butix Leite R3535 20%	1545S	N-Acetil-N-butil-.beta.-alaninato de etilo (IR3535)	52304-36-6	20,00	Loção	100 ml	Repelente de Insetos	Pierre Fabre Dermo-Cosmétique, Portugal, Lda.

AUTORIZAÇÕES DE PRODUTOS BIOCIDAS REPELENTE EMITIDAS PELA DIREÇÃO-GERAL DA SAÚDE



PRODUTO	A.V.	SUBSTÂNCIA ACTIVA (data de aprovação)	CAS	%	FORMULAÇÃO	CAPACIDADE	FUNÇÃO	EMPRESA
Pré-Butix Loção	1333S	N-Acetil-N-butil-.beta.-alaninato de etilo (IR3535)	52304-36-6	20	Loção para pulverização	100 ml	Repelente de Insectos	Pierre Fabre Dermo-Cosmétique, Portugal, Lda
Pré-Butix Loção IR3535 25%	1544S	N-Acetil-N-butil-.beta.-alaninato de etilo (IR3535)	52304-36-6	25,00	Loção	100 ml	Repelente de Insectos	Pierre Fabre Dermo-Cosmétique, Portugal, Lda
Previpliq Kids	1705S	N-Acetil-N-butil-.beta.-alaninato de etilo (IR3535)	52304-36-6	20	Emulsão	75ml	Repelente de mosquitos para uso no homem	Medinfar Consumer Health – Produtos Farmacêuticos, Lda.
Repelen Mosquito	1684S	N-Acetil-N-butil-.beta.-alaninato de etilo (IR3535)	52304-36-6	20,0	Toalhita impregnada com 4 ml de produto	Toalhitas individuais em packs de 10, 12, 20 e 24 toalhitas, em caixas de 200, 300, 400, 500, 600, 700, 800, 900 e 1000 toalhitas	Repelente de insetos	Smart Inovation, Lda.
Repel T	1702S	N-Acetil-N-butil-.beta.-alaninato de etilo (IR3535)	52304-36-6	48	Solução	50ml, 250ml, 500ml, 750ml, 1000ml	Repelente de insetos para tintas e vernizes	Smart Inovation, Lda.
Stop Melgas Loção Repelente	1586S	N-Acetil-N-butil-.beta.-alaninato de etilo (IR3535)	52304-36-6	25	Loção para pulverização	60 ml	Repelente de insectos (melgas, mosquitos, moscas e mutucas)	Distrifa, Soluções de Saúde S.A.
Stop Piolhos Loção Repulsiva, 125 ml	1575S	N-Acetil-N-butil-.beta.-alaninato de etilo (IR3535)	52304-36-6	3,00	Loção para pulverização	125 ml	Repelente de insectos	Distrifa, Soluções de Saúde S.A.
Tabard Aerosol	1304S	N,N-dietil-m-toluamida (DEET)	134-62-3	3,00	Produto sob pressão	75 ml	Repelente de insectos	Dum Dum Portugal, Unipessoal Ltda.
Wash Repel	1703S	N,N-dietil-m-toluamida (DEET)	134-62-3	19,9	Produto sob pressão	75 ml	Repelente de insectos	Dum Dum Portugal, Unipessoal Ltda.
Wash Repel	1703S	N-Acetil-N-butil-.beta.-alaninato de etilo (IR3535)	52304-36-6	20	Solução	60ml, 500ml, 750ml, 1000ml	Repelente de insetos para uso doméstico - Adicionar na lavagem de roupa à mão ou à máquina	Smart Inovation, Lda.