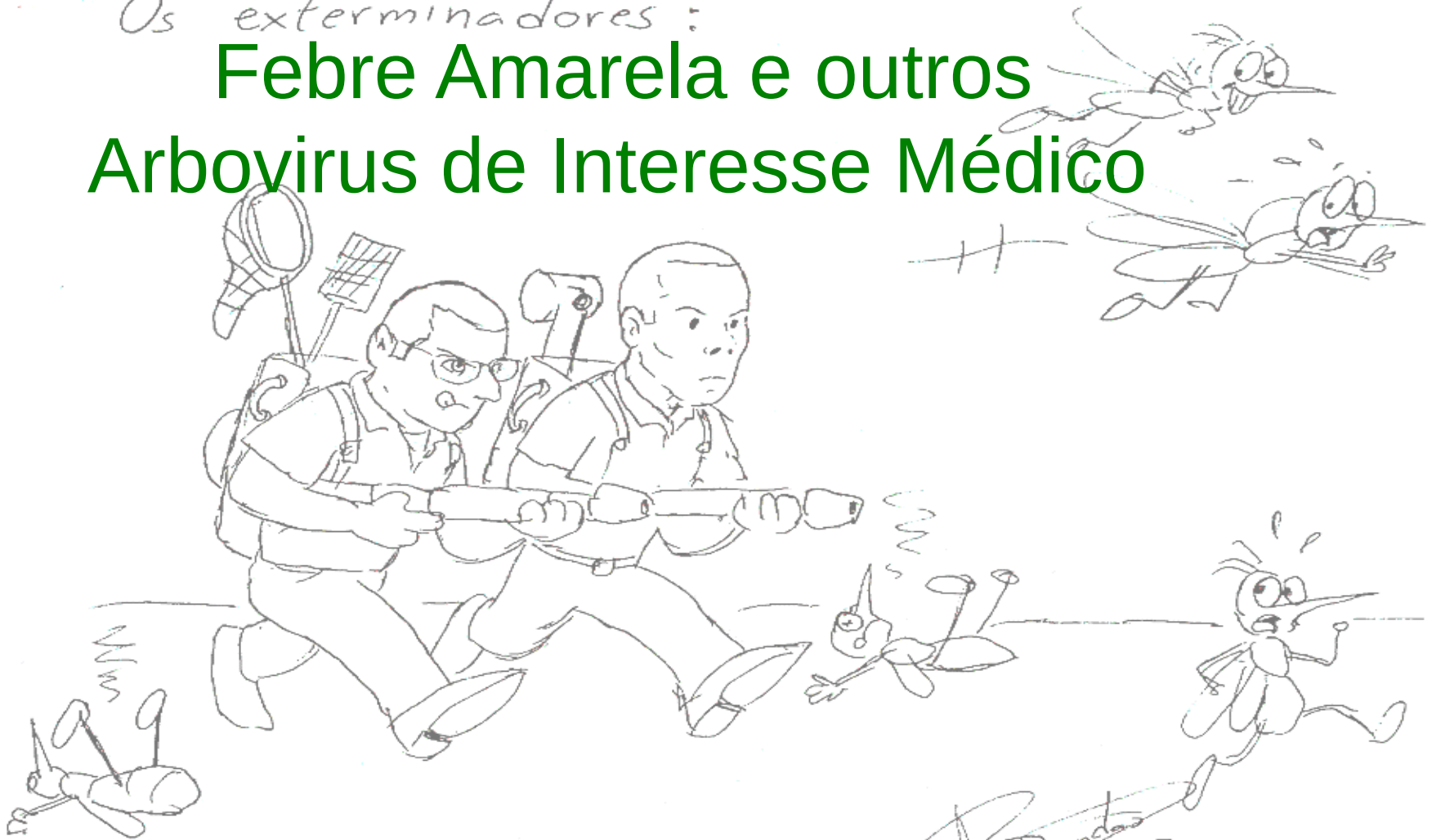


Os exterminadores:

Febre Amarela e outros Arbovirus de Interesse Médico



Prof. Dr. Edison Luiz Durigon
Professor Titular
Departamento de Microbiologia
ICB / USP

More than two thirds of emerging human diseases have animal origins. Modern societal and environmental change has increased the risk for the introduction and spread of diseases such as West Nile Virus. Learn how USGS science can provide critical information needed to detect, monitor, and manage these risks to human health.



ARBOVÍRUS

Introdução

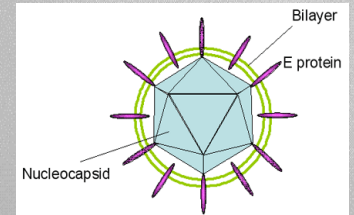
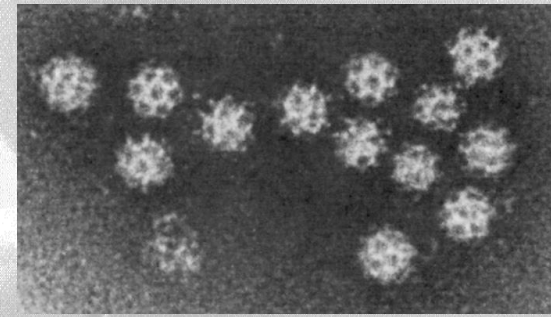
Arbovírus:

- Existem 450 arbovírus, 100 são patógenos humanos.
- Transmissão: artrópodes sugadores de sangue, e de forma transovariana em artrópodes.
- Principais famílias de Arbovírus de transmissão por culicídeos: Flaviviridae, Togaviridae, Bunyaviridae, Rhabdoviridae, Reoviridae, e Filoviridae.



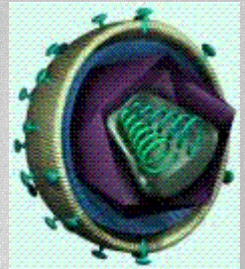
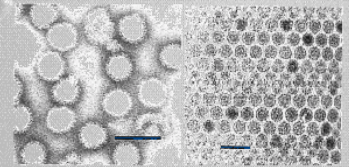
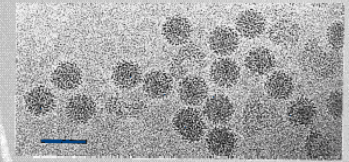
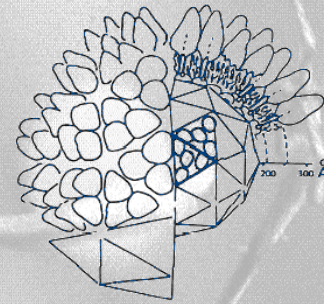
Flaviviridae

- Família: *Flaviviridae*
- Gênero: *Flavivirus*
- RNA fita simples de polaridade positiva, morfologia isométrica, capsídeo icosaédrico.
- Tamanho do genoma: 10 Kbp a 12 Kb.
- Envelopado.
- Principais vírus: Dengue, Encefalite de São Luis (SLE), Febre amarela, Ilhéus, Rocio, Virus do Oeste do Nilo e Zika virus.



Togaviridae

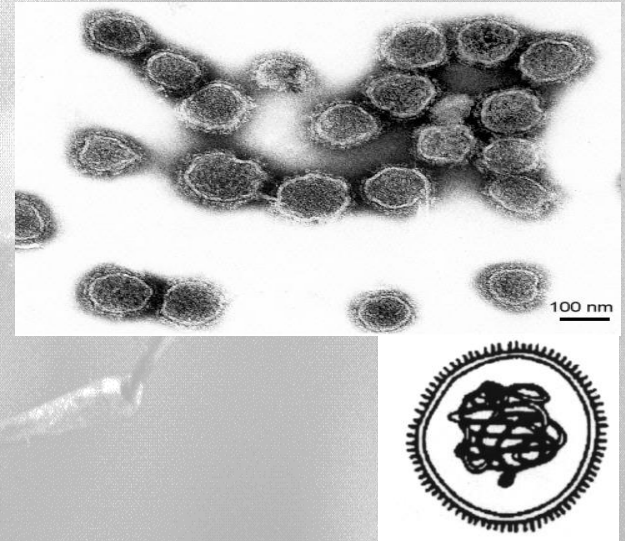
- Família: *Togaviridae*
- Gênero: *Alphavirus*
- RNA fita simples de polaridade positiva, morfologia isométrica, capsídeo icosaédrico
- Tamanho do genoma: 10 Kbp a 12 Kb.
- Envelopado.
- Principais vírus: Encefalite eqüina do leste, Encefalite eqüina do oeste, Encefalite Eqüina Venezuelana, Mayaro e Chikungunia.



Bunyaviridae

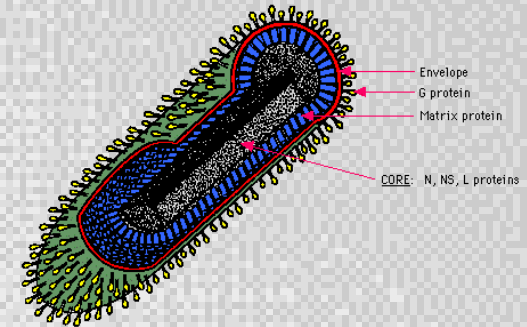
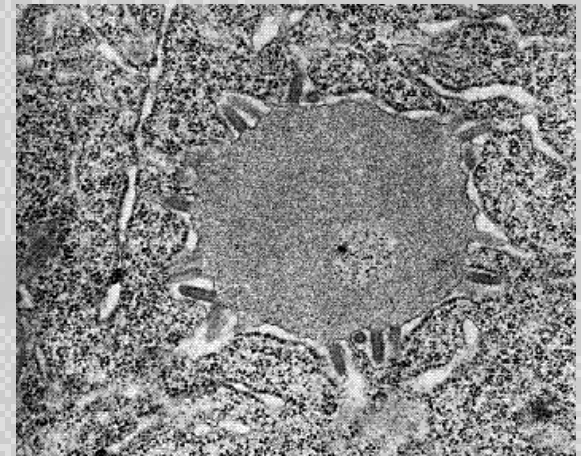
- Família: *Bunyaviridae*
- Gênero: *Bunyavirus*
- Gênero: *Phlebovirus*
- RNA fita simples de polaridade negativa, morfologia esférica, capsídeo helicoidal.
- Tamanho do genoma: 11 Kbp a 19 Kb.
- Envelopado.
- Principais vírus: Oropouche, Apéu, Caraparu, Marituba, Guaroa, Tacaiuma, Guamá, Maguari, Candiru.

OBS: Gênero Hantavirus é transmitido por roedores.



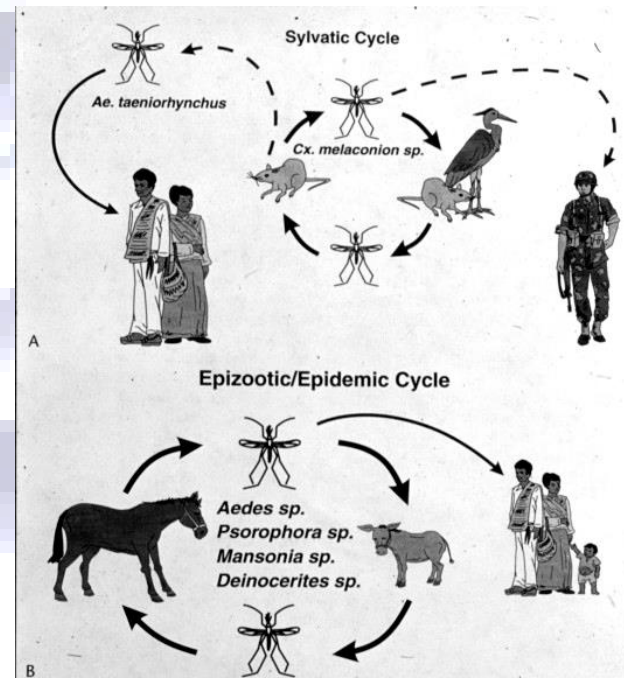
Rhabdoviridae

- Família: *Rhabdoviridae*
- Gênero: *Vesiculovírus*
- Gênero: *Lyssavírus*
- Gênero: *Ephemerovírus*
- Gênero: *Nonirhabdovirus*
- Gênero: *Cytorhabdovirus*
- Gênero: *Nucleorhabdovirus*
- RNA fita simples de polaridade negativa, morfologia bala de revólver, capsídeo helicoidal.
- Tamanho do genoma: 11 Kbp a 15 Kb.
- Envelopado.
- Principais vírus: Piry, e Estomatite Vesicular.

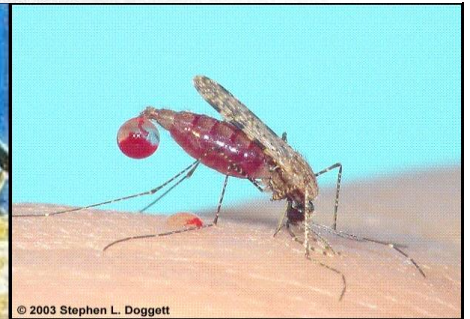


Vetor

- vetores artrópodos que se infectam ao sugarem o vertebrado virêmico, passando a transmitir o microorganismo ao sugarem outros animais .
- Formam ciclos complexos de virêmia envolvendo um ou mais vertebrados-reservatório.



Tsai T & Monath T. *Alphaviruses*. In: Richman DD et al *Clinical Virology*, Churchill-Livingstone, New York, 1997.



© 2003 Stephen L. Doggett

Principais Mosquitos vetores para arbovíroses.

- **Gênero *Culex***: 13 subgêneros, habito noturno, Hematofagia aves, vetor do vírus da Encefalite de São Luis e Virus do Oeste do Nilo.
- **Gênero *Sabethes***: 13 espécies , habito diurno, Hematofagia macacos, vetor do vírus da Febre Amarela .
- **Gênero *Anopheles***: 360 espécies , horas Crepusculares, Hematofagia animais domésticos, e homem, vetor secundario de viroses mas principal vetor de Protozoários como a Malaria.
- **Gênero *Haemagogus***: 2 subgêneros, habito diurno, Hematofagia animais, vetor do vírus da Febre Amarela .
- **Gênero *Aedes***: 900 espécies e 44 subgêneros, habito diurno , crepusculares e noturno, Hematofagia animais e homem, vetor do vírus da Dengue, Zika e Chikungunia .



Importância de Estudo de Arbovirus em Mosquito.

- **Conhecer a taxonomia dos culicídeos vetores de vírus.**
- **Detectar arbovírus, por isolamento viral e técnicas de biologia molecular.**
- **Identificar e classificar os vírus e eventuais variações gênicas.**
- **Mapear os locais de ocorrência dos arbovírus por técnicas de geo-localização.**
- **Predizer Possível Emergência ou Re-Emergência de Novas Epidemias**

Material de Campo



Veículos



Material de Laboratório



Nitrogênio líquido



Barracas de repouso
e Laboratório

Coleta de mosquitos

- **Formas adultas.**
- **Locais e horas de captura variarão de acordo com o vetor.**
- **Técnicas, baseadas em busca ou atração.**



Coleta de mosquitos



Barraca de Shannon



Aspirador de Nasci



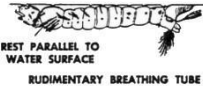
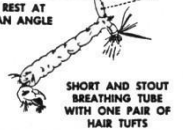
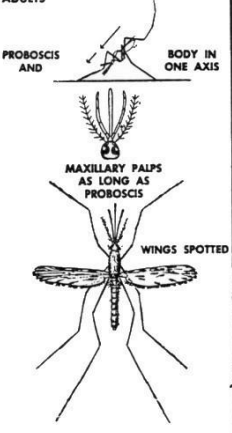
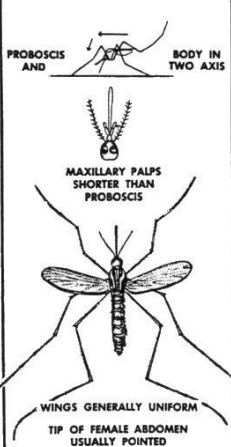
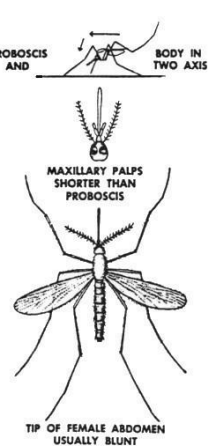
CDC
(Communicable
Disease Center)



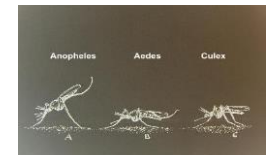
isca-human, e
isca-animal

Técnicas de identificação entomológica

- Os animais coletados serão quantificados e devidamente identificados através das características morfológicas, até gênero e espécie pela equipe de entomologia da USP e por colaboradores externos.

PRINCIPAL CHARACTERS FOR IDENTIFYING THE THREE GENERA OF MEDICAL IMPORTANCE					
ANOPHELES		AEDES		CULEX	
EGGS		EGGS		EGGS	
					
LAID SINGLY HAS FLOATS		LAID SINGLY NO FLOATS		LAID IN RAFTS NO FLOATS	
LARVAE		LARVAE		LARVAE	
					
REST PARALLEL TO WATER SURFACE RUDIMENTARY BREATHING TUBE		REST AT AN ANGLE SHORT AND STOUT BREATHING TUBE WITH ONE PAIR OF HAIR TUFTS		REST AT AN ANGLE LONG AND SLENDER BREATHING TUBE WITH SEVERAL PAIRS OF HAIR TUFTS	
PUPAE		PUPAE		PUPAE	
					
		PUPAE DIFFER ONLY SLIGHTLY			
ADULTS		ADULTS		ADULTS	
					
PROBOSCIS AND BODY IN ONE AXIS MAXILLARY PALPS AS LONG AS PROBOSCIS WINGS SPOTTED		PROBOSCIS AND BODY IN TWO AXES MAXILLARY PALPS SHORTER THAN PROBOSCIS WINGS GENERALLY UNIFORM TIP OF FEMALE ABDOMEN USUALLY POINTED		PROBOSCIS AND BODY IN TWO AXES MAXILLARY PALPS SHORTER THAN PROBOSCIS TIP OF FEMALE ABDOMEN USUALLY BLUNT	

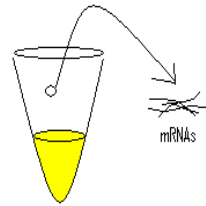
Biologia Molecular



Pools de mosquitos



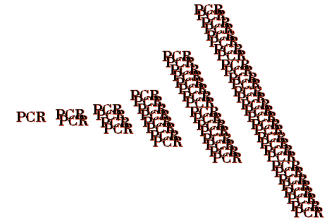
Maceração



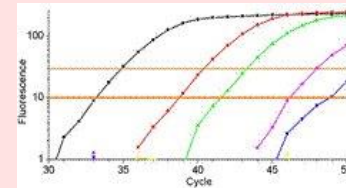
Extração do mRNA



RT-PCR



OU



PCR Real Time



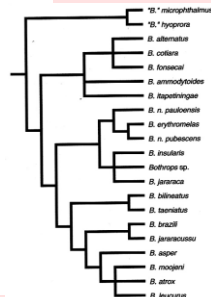
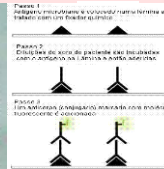
PCR



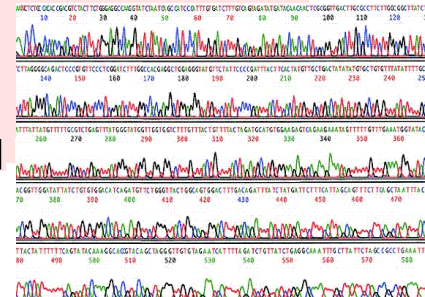
Eletroforese



Imunofluorescência



Filogenia



sequenciamento

Isolamento e Crescimento viral

Laboratório NB3 Prof Dr Klaus Eberhard Stewien ICB II-USP-SP

Forma de isolamento:

- **Cultura celular com célula C6/36 e VERO.**
- **Camundongos Recém-nascidos**

Forma de crescimento viral:

- **Cultura celular com célula C6/36 e VERO.**
- **Cérebro de Camundongo recém-nascidos.**



FEBRE AMARELA





HISTÓRICO

Febre amarela no Brasil

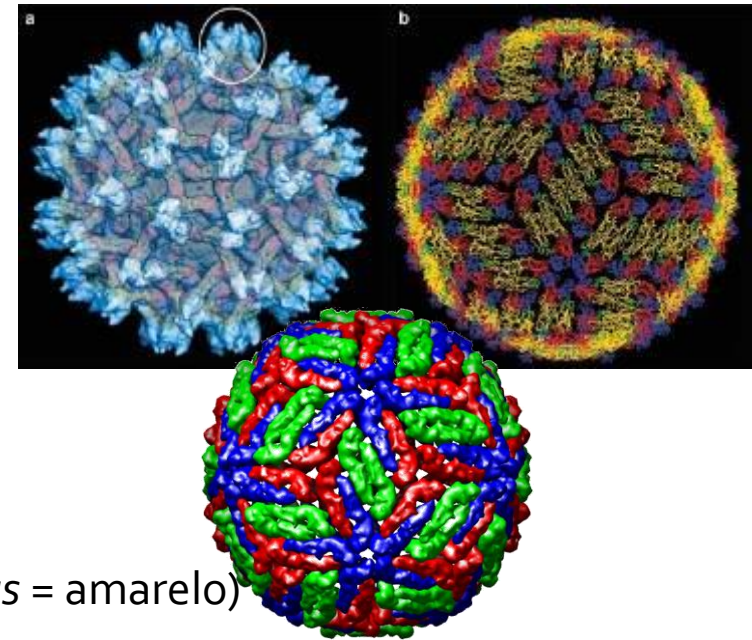
- 1685 - 1ª epidemia no Brasil, Recife/PE (África)
- 1691 - 1ª Campanha Sanitária no Brasil
- 1692 a 1848 – (~ 150 anos de Silêncio)
- 1849 - Epidemia da Bahia (navio dos EUA)
- 1849/61 - Propagação no país (16 Províncias)
- 1903 – Febre amarela Mata a Filha Presidente Rodrigues Alves
- 1904 Osvaldo Cruz iniciou a Erradicação
- 1932 – Demonstrado o ciclo silvestre da FA (ES)
- 1937 – Vacina contra febre amarela (Brasil)
- 1942 – Último caso urbano registrado no Brasil (AC)
- 1999 – Início da vigilância de epizootias em primatas

Etiologia

- Vírus de RNA:
 - Gênero Flavivirus
 - Família Flaviviridae
 - Arbovirus do grupo B

Arthropod Borne Virus

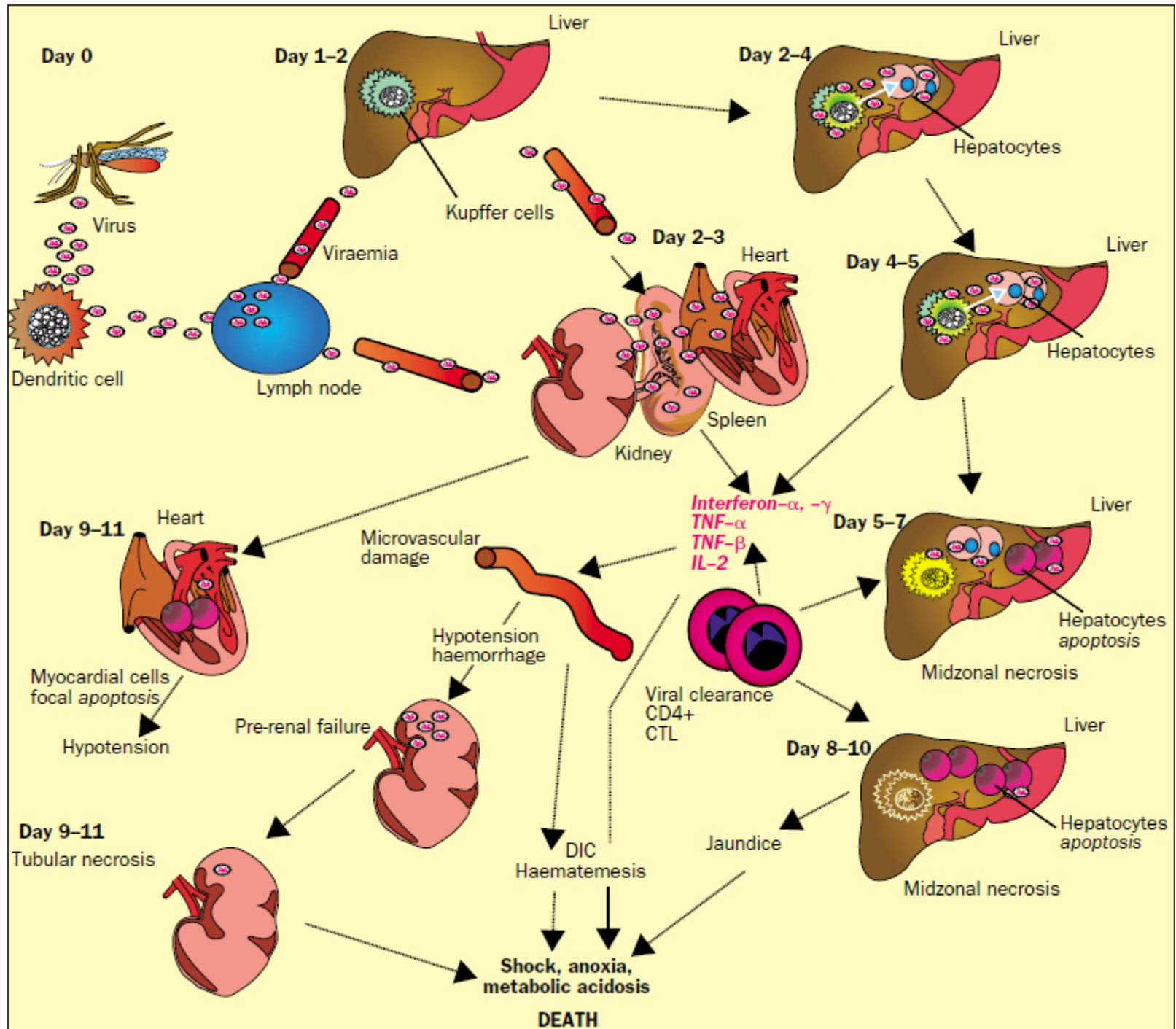
(do latim: *flavus* = amarelo)



ARBOVIROSE

INCUBAÇÃO, PATOLOGIA e PATOGENIA

- Incubação no homem:
 - 3 a 6 dias (até 10 dias).
 - Viremia: dura algumas horas ou até 2 dias nas formas leves e de 5 a 7 dias nas formas graves (transmissor para outro mosquito) → coincide com o início da febre e do período prodrômico da doença;
- Incubação no mosquito:
 - 7 a 11 dias (mosquito vive de 30 a 60 dias):
 - Aedes:
 - transmissão do vírus de forma transovariana diretamente para a prole, dispensando o ser humano no ciclo.

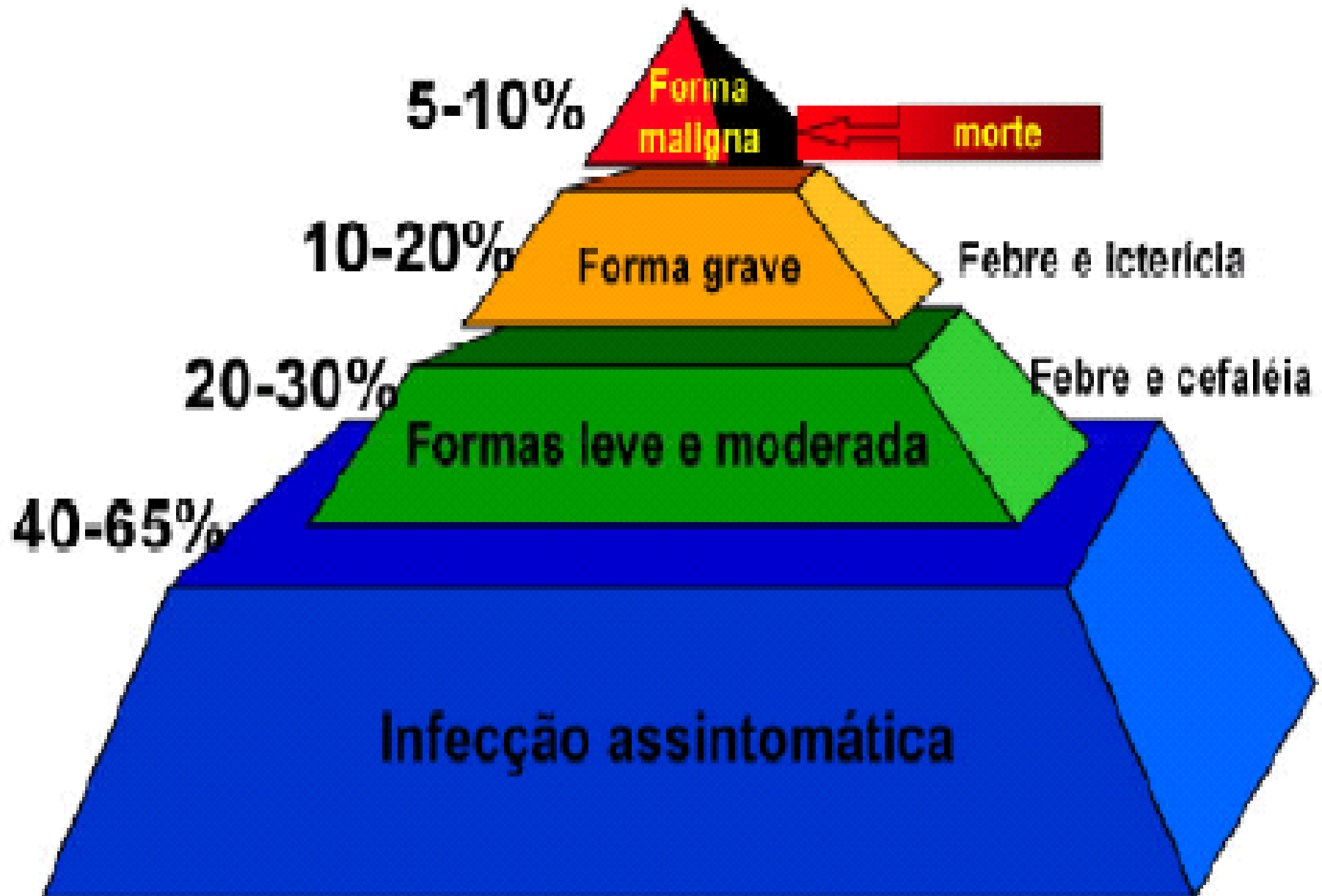


INCUBAÇÃO, PATOLOGIA e PATOGENIA

- IMUNIDADE:
 - Ativa natural: Permanente
 - Ativa artificial: Vacina (reforço a cada 10 anos)
 - Passiva Natural: até o 6º mês de vida

QUADRO CLÍNICO

- Forma Leve
- Forma moderada
- Forma grave
- Forma maligna



QUADRO CLÍNICO BIFÁSICO

- 1ª Fase viremia – formas leves/ moderada (90%):
 - Início do súbito
 - Febre Alta – Calafrios
 - Mialgias
 - Bradicardia relativa (Faget)
 - Cefaléia intensa
 - Náuseas e vômitos
 - Melhora clínica no 3º ao 4º dia de doença

QUADRO CLÍNICO BIFÁSICO

- 2ª Fase:
- Formas Graves:
 - Exacerbação dos sintomas principalmente digestivos;
 - Vômitos, epigastralgias, dor abdominal
 - Manifestações hemorrágicas
 - Sangramento gastrointestinal – hematêmese
 - Epistaxe, púrpura, petéquias
 - Insuficiência hepática(↑TP; ↓fatores de coagulação)
 - Icterícia progressiva (predomínio de BD)
 - Elevação de transaminases(acima de 1000)
 - Encefalopatia hepática



QUADRO CLÍNICO

- Formas Graves
- Óbito:
 - Ocorre em 20 - 50% dos casos graves,
 - Em geral do 7º -10º dia de doença
 - Precedido por piora da icterícia, hemorragias, taquicardia, hipotensão, oligúria e azotemia.
 - Prenunciam o êxito letal: hipotermia, agitação, delírios, hipoglicemia, anúria, suor, coma.



QUADRO CLÍNICO

- Convalescença:
 - Breve nas formas leves
 - Prolongado nas formas graves, cursando com astenia importante por até duas semanas. As transaminases podem permanecer aumentadas por mais de dois meses.

EPIDEMIOLOGIA

- CICLO SILVESTRE
 - Mosquitos de gênero *Hemagogus* e *Sabethes* (antropofílicos, diurnos, umbrosos -> macacos *Alouatta*, *Callitrix* ou *Cebidae* (ou roedores e marsupiais) -> dispersão em ondas/períodos -> homem (acidental, invasor)



Ciclo silvestre



Haemagogus Sabethes



Aedes aegypti



Homem

Ciclo urbano



Alouatta sp
(guariba, bugio)

Cebus sp
(macaco prego)



Callithrix sp
(mico, soim)



Hospedeiros

Amplificadores

Disseminadores

N. Degallier, IRD, 2001



Haemagogus sp.

N. Degallier, IRD, 1988



Sabethes sp.

<http://saude.londrina.pr.gov.br/>



Aedes sp.

Vetores

Reservatórios

Disseminadores

ÁREAS DE RISCO PARA FEBRE AMARELA SILVESTRE BRASIL, 2003



Área Endêmica

Estados: 12
População: 29.327.171 hab.

Área de Transição

Estados: parcialmente 7
População: 22.347.837 hab.

Área Índene

Estados: 8 e parcialmente 7
População: 109.660.162 hab.

Área de Risco Potencial

Estados: parcialmente 3
População: 4.777.348 hab.

Fonte: Secretaria de Vigilância em Saúde/Ministério da Saúde

ÁFRICA YFV urbana: 2015 - 2016

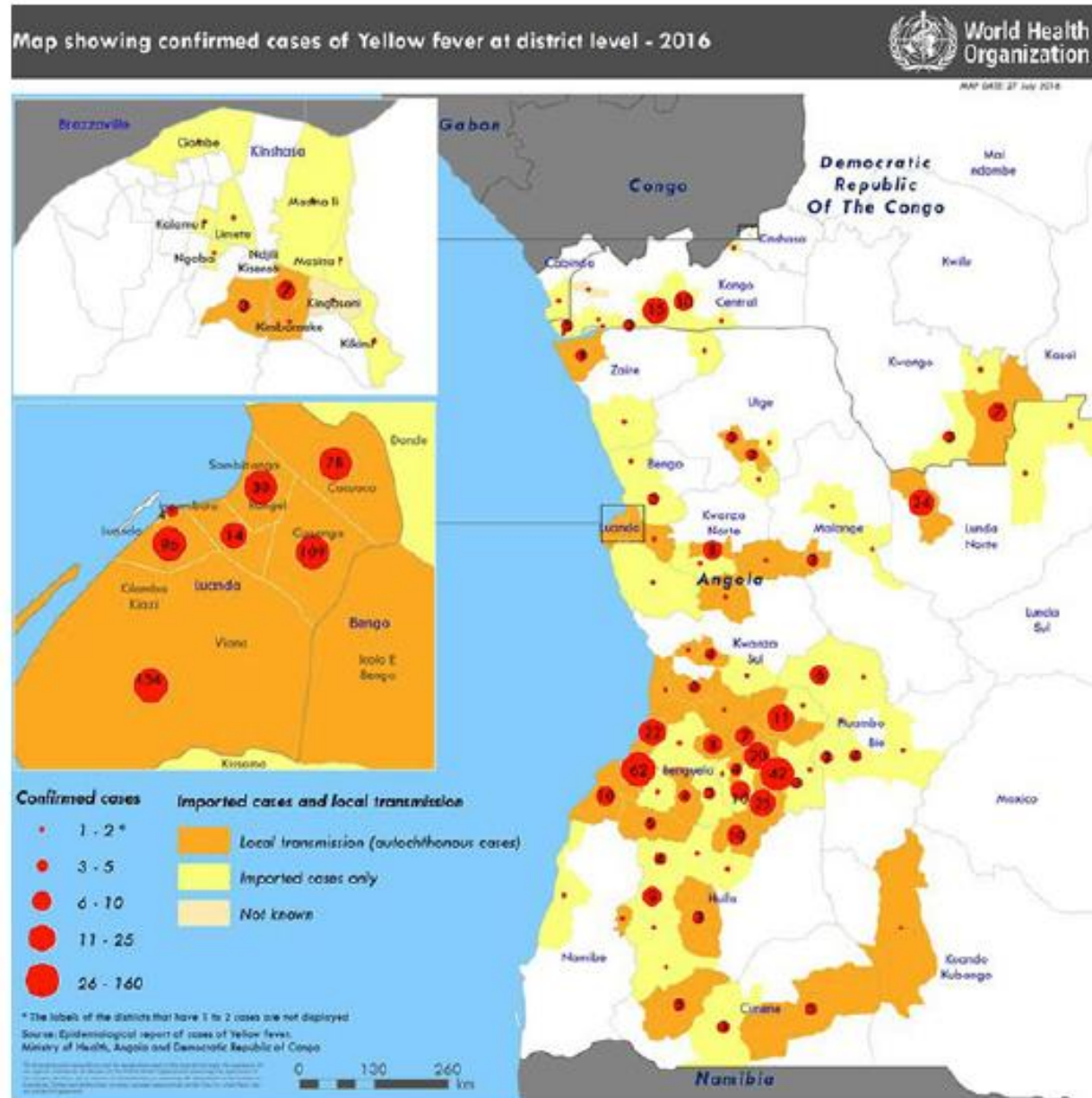


Figura 6. Distribuição geográfica das áreas com registro de casos humanos de febre amarela na África, 2016.

Cenário internacional: América do Sul

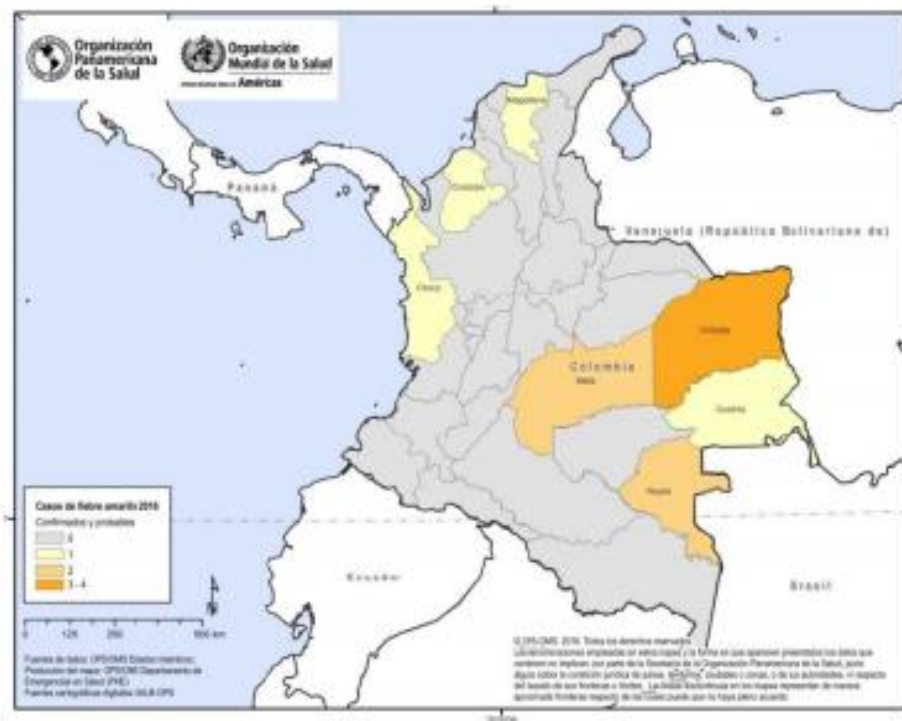


Figura 5. Distribuição geográfica das áreas com registro de casos humanos de febre amarela na Colômbia, 2016.

Casos de YFV confirmados de 1980 a 2016.

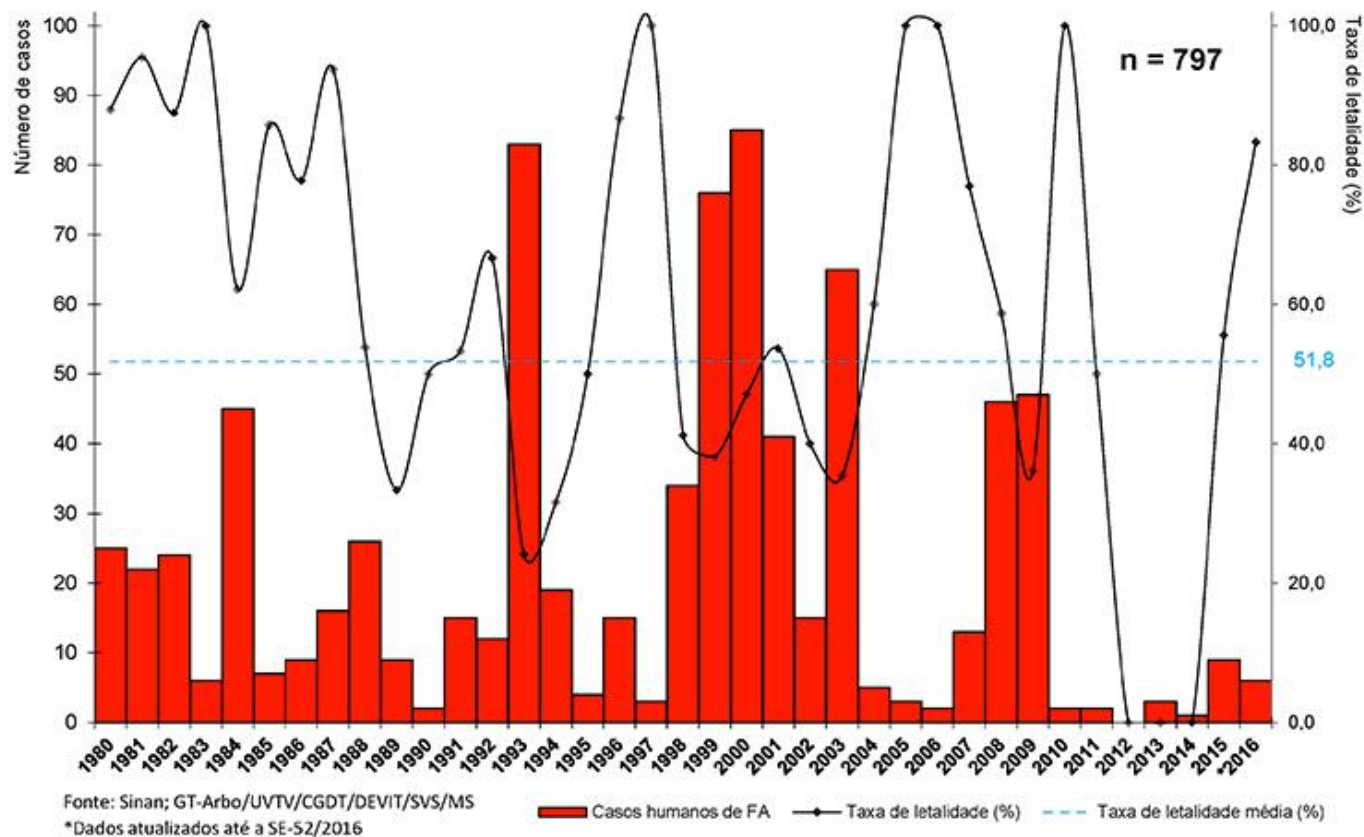
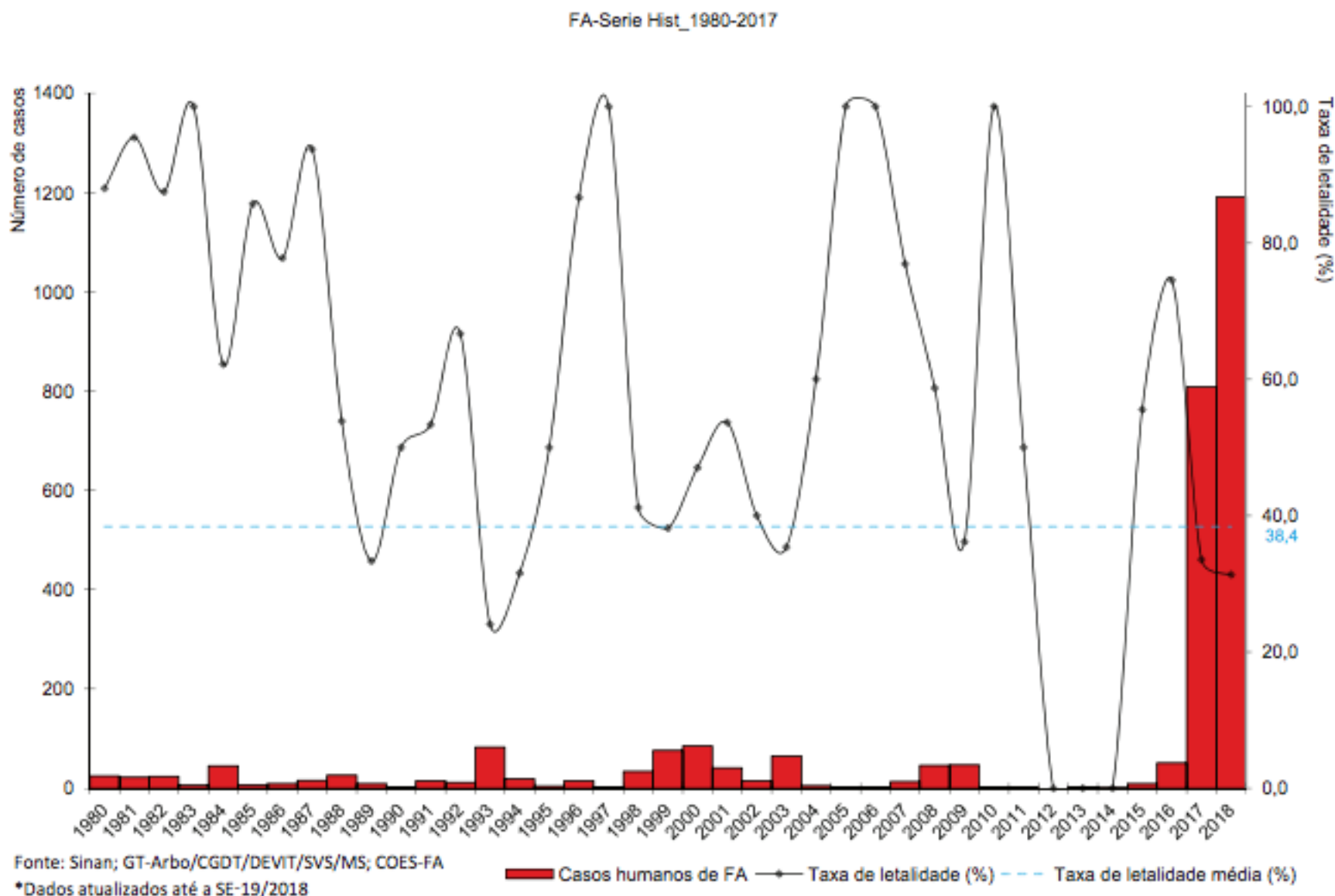


Figura 1. Série histórica do número de casos humanos confirmados de febre amarela silvestre e a letalidade no Brasil, 1980 a 2016.

Série histórica do número de casos humanos confirmados para FA e a letalidade, segundo o ano de início dos sintomas, Brasil, 1980 a maio de 2018



Monitoramento do Período Sazonal da Febre Amarela Brasil – 2017/2018

MONITORAMENTO DA SITUAÇÃO EPIDEMIOLÓGICA DA FEBRE AMARELA NO BRASIL*

Período de monitoramento: 01/07/2017 a 30/06/2018

Atualização: 16/05/2018

Epizootias em PNH notificadas: 7.412

Casos humanos notificados: 6.589

752 confirmadas

1.266 confirmados (415 óbitos)

1.695 em investigação

1.232 em investigação

2.507 indeterminadas

4.091 descartados

2.458 descartadas

Anexo: Glossário

Fonte: CGDT/DEVIT/SVS/MS. *Dados preliminares e sujeitos à alteração.

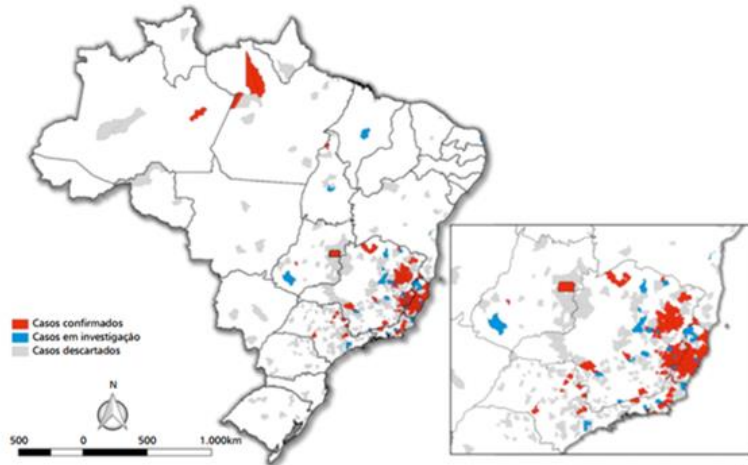
Distribuição das epizootias em PNH notificadas à SVS/MS, por UF do local provável de infecção e classificação, monitoramento 2017/2018 (jul/17 a jun/18), Brasil, até a SE 19*.

Região	UF	EPIZOOTIAS NOTIFICADAS	EPIZOOTIAS DESCARTADAS	EPIZOOTIAS INDETERMINADAS	EPIZOOTIAS EM INVESTIGAÇÃO	EPIZOOTIAS CONFIRMADAS
Norte	Acre					
	Amapá	1		1		
Norte	Amazonas					
	Pará	102	13	63	26	
	Rondônia	17	1	13	3	
	Roraima	10	2	4	4	
	Tocantins	68	5	47	12	4
Nordeste	Alagoas	38	12	20	5	
	Bahia	495	97	143	255	
	Ceará	7	2		5	
	Maranhão	23		21	2	
	Paraíba	2	2			
	Pernambuco	39	9	15	15	
	Piauí					
	Rio Grande do Norte	49	5	18	26	
	Sergipe	10	8		2	
Centro-Oeste	Distrito Federal	128	81	6	41	
	Goiás	230	85	86	59	
	Mato Grosso	57	12	34	10	1
	Mato Grosso do Sul	23	15	4	4	
Sudeste	Espírito Santo	112	33	24	53	2
	Minas Gerais	2068	211	1163	591	103
	Rio de Janeiro	1152	636	111	366	39
	São Paulo	2540	1155	654	128	603
Sul	Paraná	83	40	24	19	
	Rio Grande do Sul	24	5	13	5	
	Santa Catarina	134	29	43	62	
Total		7412	2458	2507	1695	752

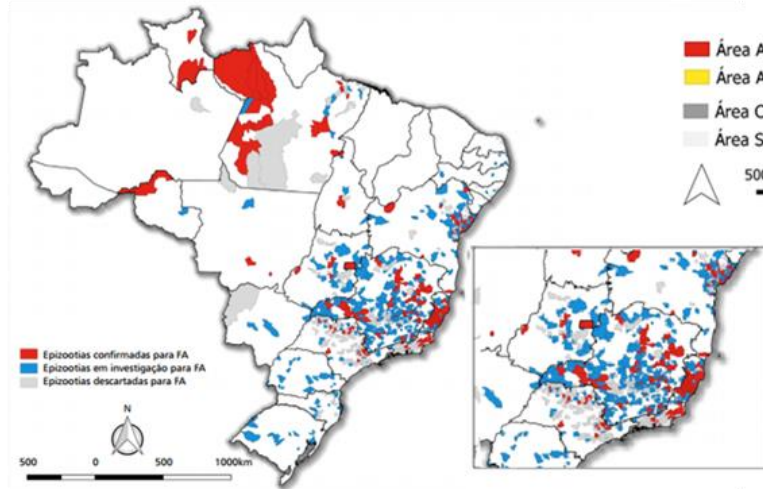
Fonte: CGDT/DEVIT/SVS/MS. *Dados preliminares e sujeitos à revisão.

Municípios com registro de casos humanos (a.) e epizootias de primatas não humanos (b), de acordo com a classificação, e; áreas afetadas e de vacinação Brasil, 2016/2017.

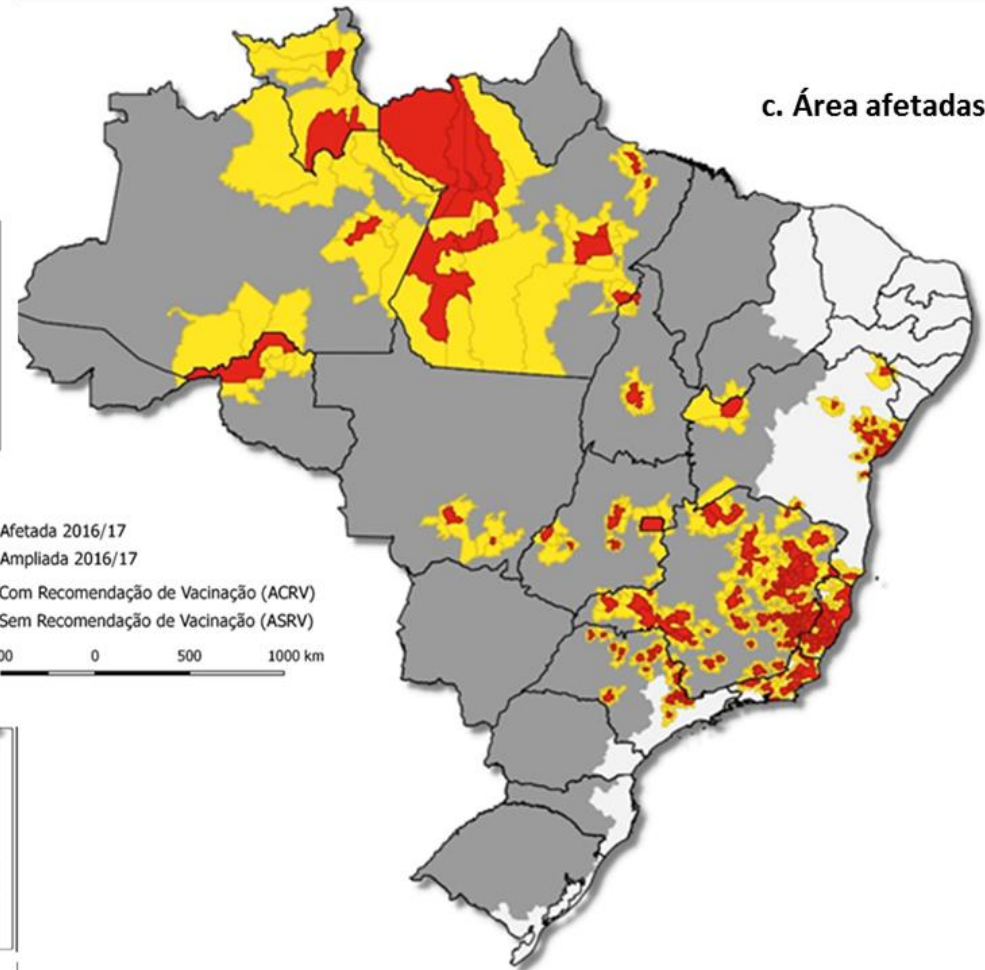
a. Casos humanos



b. Epizootias de PNH



c. Área afetadas



PREVENÇÃO E DIAGNÓSTICO



Fiocruz está em produção de até 9 milhões de doses da vacina

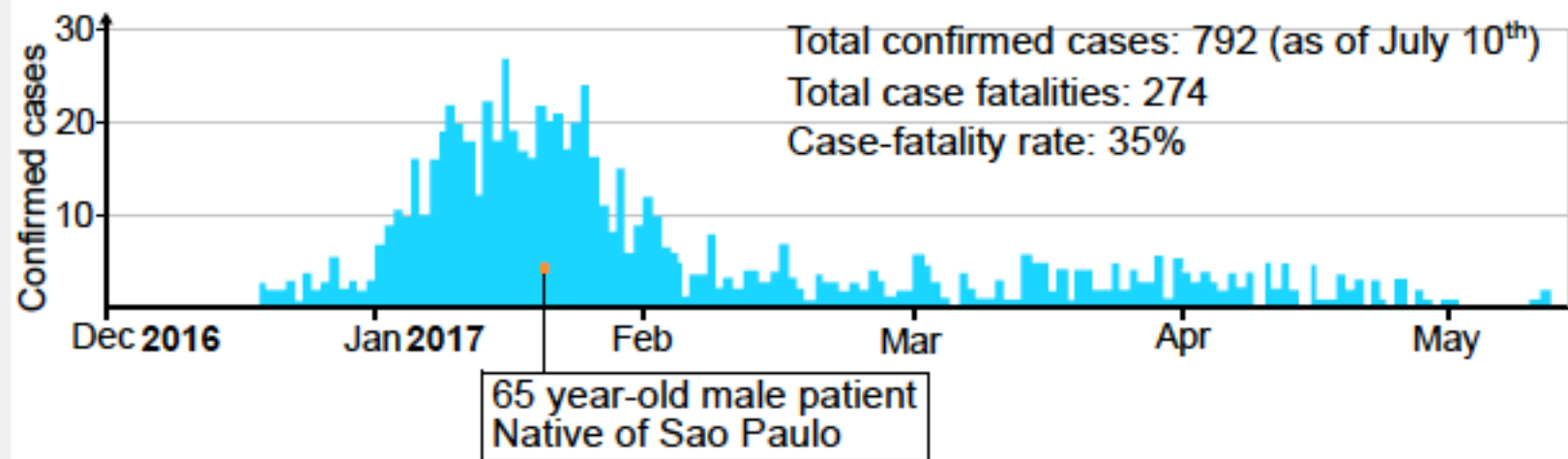
- ✓ Para atender a capacidade, a **Fiocruz/Biomanguinhos** está utilizando duas unidades
- ✓ O estoque pode ser utilizado a qualquer

Yellow Fever Virus in Urine and Semen of Convalescent Patient, Brazil.

Carla M. Barbosa, Nicholas Di Paola, Marielton P. Cunha,
Mônica J. Rodrigues-Jesus, Danielle B. Araujo,
Vanessa B. Silveira, Fabyano B. Leal, Flávio S. Mesquita,
Viviane F. Botosso, Paolo M.A. Zanotto, Edison L. Durigon,
Marcos V. Silva, Danielle B.L. Oliveira.

Publisher: CDC; Journal: **Emerging Infectious Diseases** Article Type:
Research Letter; Volume: 24; Issue: 1; Year: 2018; Article ID: 17-1310 DOI:
10.3201/eid2401.171310; TOC Head: Research Letter

The 2017 Yellow Fever epidemic in Brazil



The distribution of confirmed cases that were notified to the Brazilian MS/SVS since May 31st, 2017 (9). The patient (orange square) from this study was reported on Jan 19th, 2017.

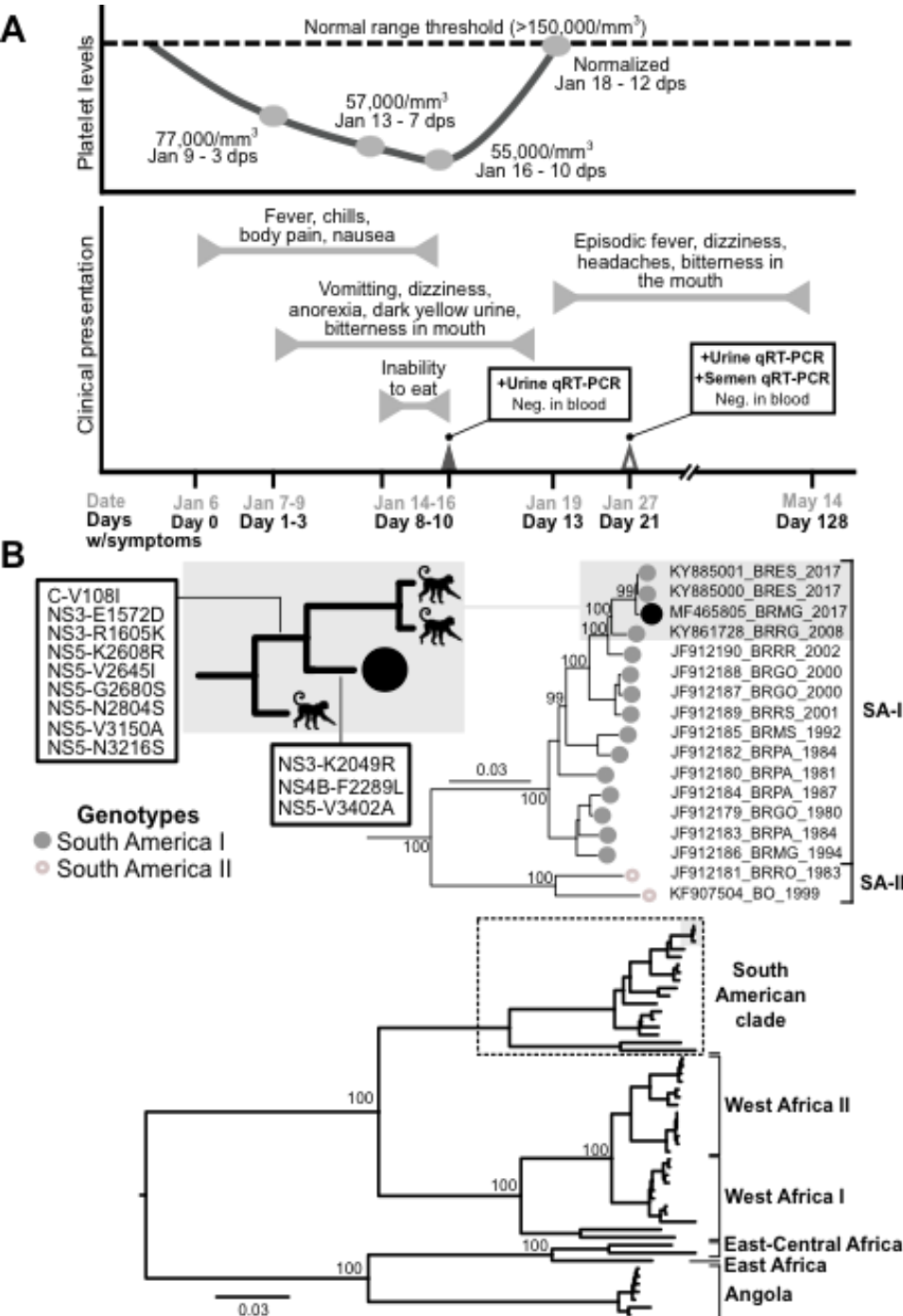


Figure legend –

A) The patient's platelet levels, clinical presentations, and key diagnostic events over a 128 day period after his initial symptoms were summarized. Specific symptoms and time of occurrence relative to the patient's first symptoms were also described.

B) A maximum likelihood tree midpoint rooted was inferred using complete genomes to distinguish major YFV genotypes. Percent bootstrap values after 10,000 replicates for major branches are indicated near nodes. Most parsimonious reconstructions (MPR) of synapomorphic changes detected in the NS3, NS4B and NS5 on our isolate (black circle) and those of the monkey-derived sister taxa, sampled from the same outbreak, are shown in the top left insert. Sequences used were labeled as follows: accession number/geographic code/year of isolation.

Identification of pre-approved HCV antiviral drugs Sofosbuvir and Ledispavir as compounds capable of eliminating Yellow fever and Zika infection *in vitro*

Authors: Érica Araújo Mendes^{1&*}, Bruno dos Santos Pascoalino^{1*}, Denise Regina Bairros de Pilger^{1*}, Luiz Augusto Carneiro D'Albuquerque³, Flair José Carrilho³, João Renato Rebello Pinho^{3,4,5}, Lucio H. Freitas Junior^{1,2#}, Edison Luis Durigon^{1&#}

Our data show Harvoni, the combination of two commercially available anti-Hepatitis C drugs, Sofosbuvir and Ledipasvir, inhibitors of NS5B and NS5A respectively, presented better selectivity and potency to eliminate those viruses in Huh7 cells, comparing to Sofosbuvir alone or other broad spectrum antiviral drug as Ribavirin.

Figure 1. Vero cells mortality after treatment with different anti-viral

compounds. Vero cells were treated for 24-72h with different compounds and cell viability was verified by MTT assay. A=24h, B=48h, C=72h post-treatment.

Data is representative of two independent experiments.

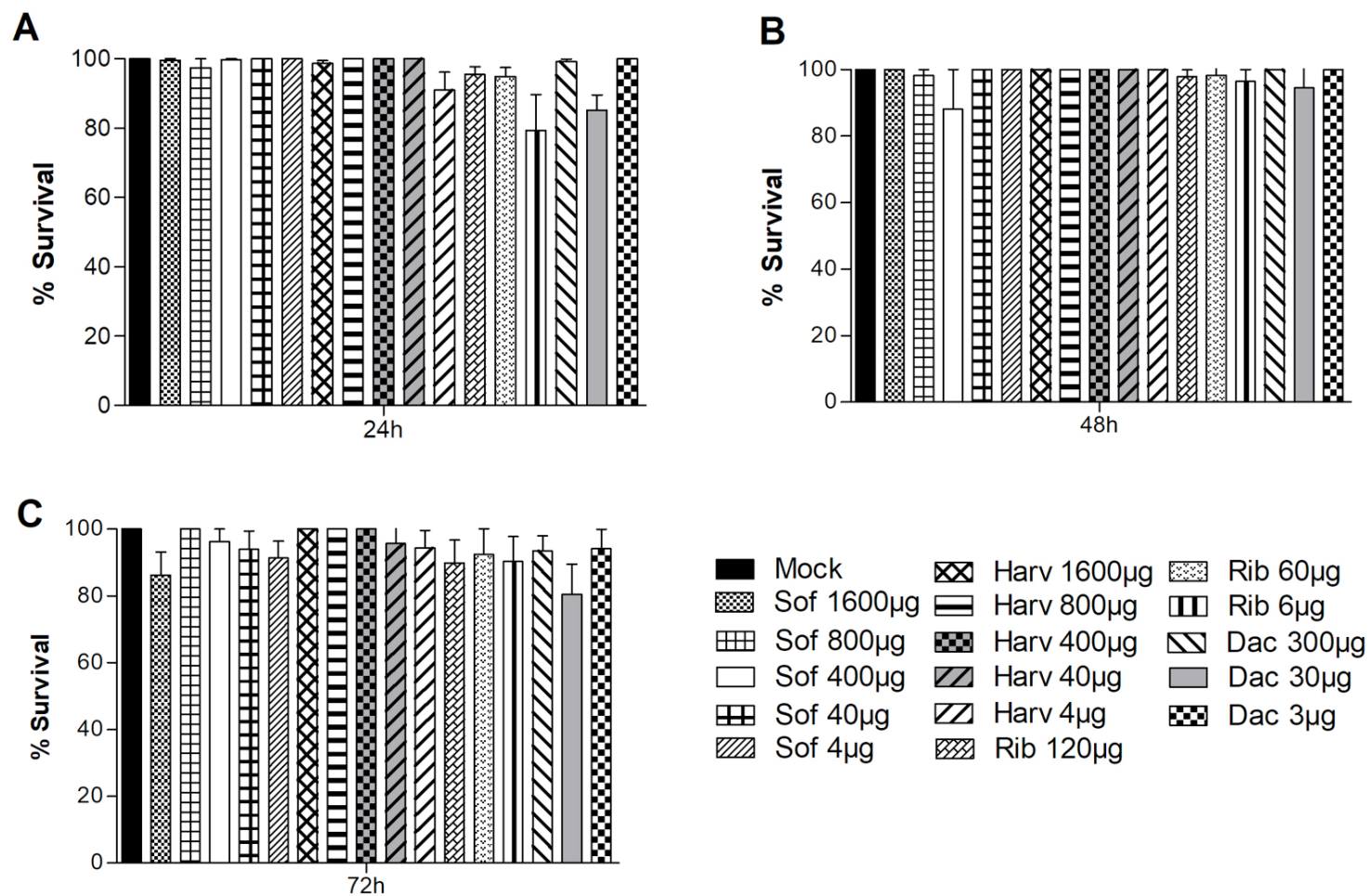


Figure 2. Inhibition of Yellow virus growth *in vitro*.

Vero cells were treated with different concentrations of Daclastavir, Sofosbuvir + Ledispavir, Sofosbuvir or Ribavirin and infected with YF. 72h after infection, YF presence was analyzed by q-PCR. Sof= Sofosbuvir, Dac=Daclastavir, H= Harvoni and Rib=Ribavirin. Data obtained from two independent experiments.

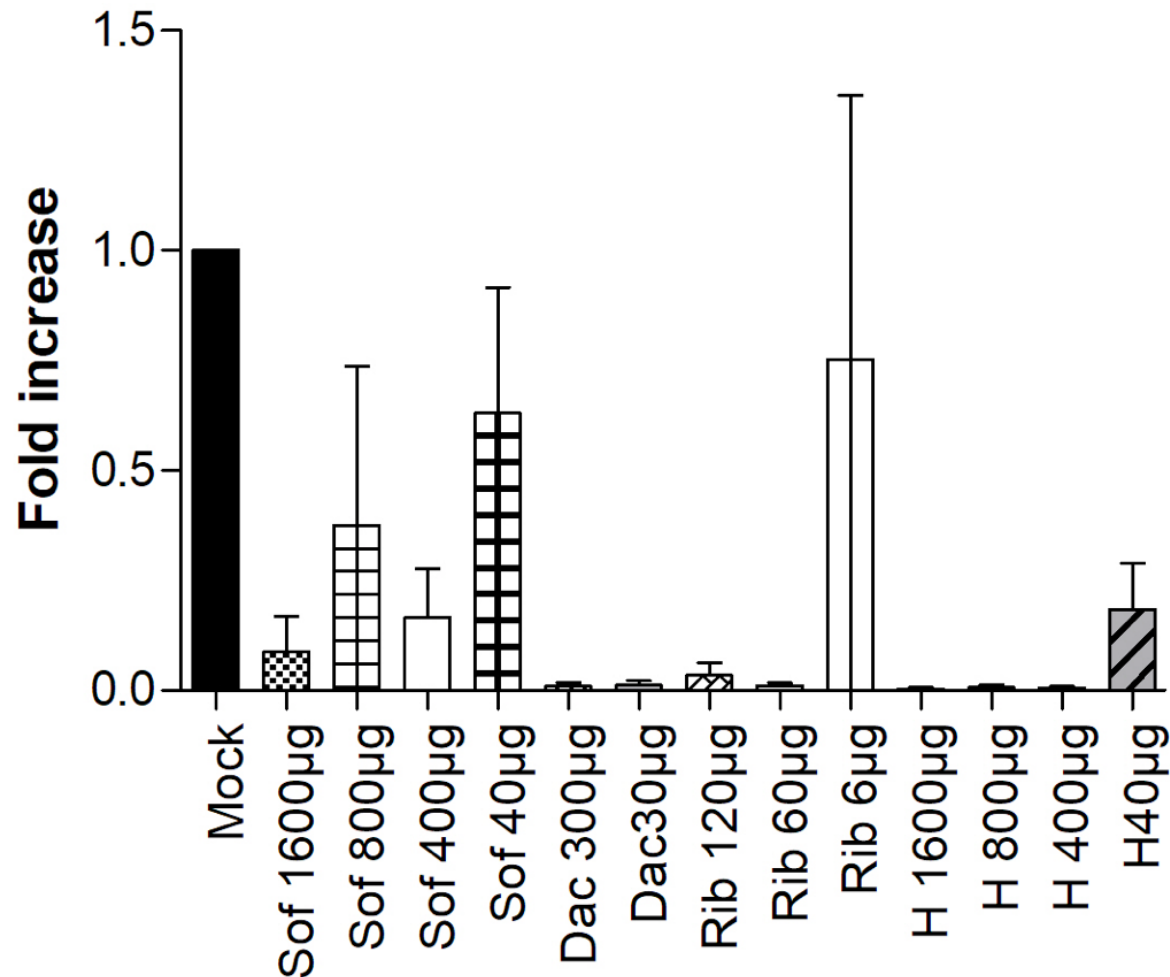
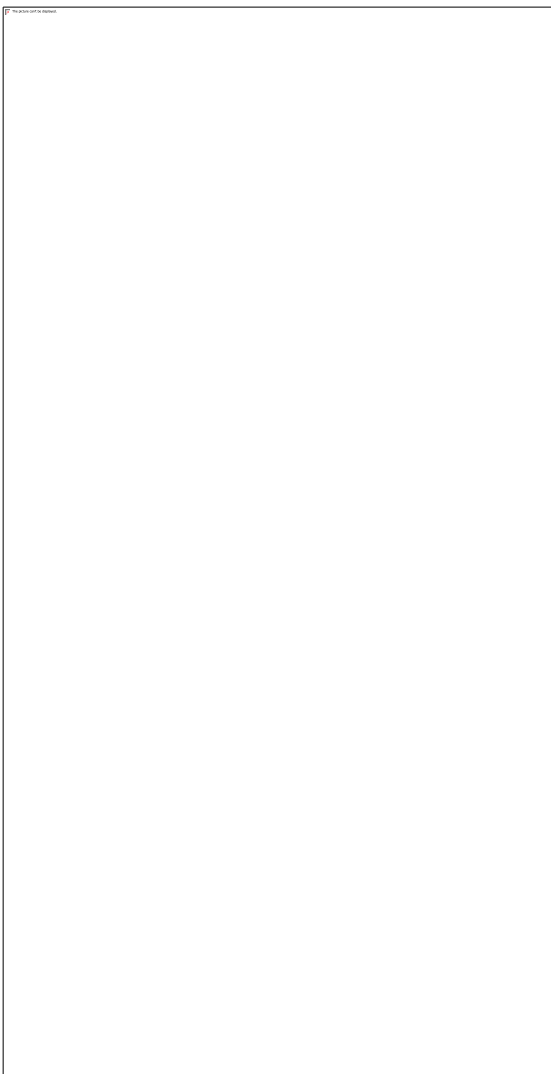
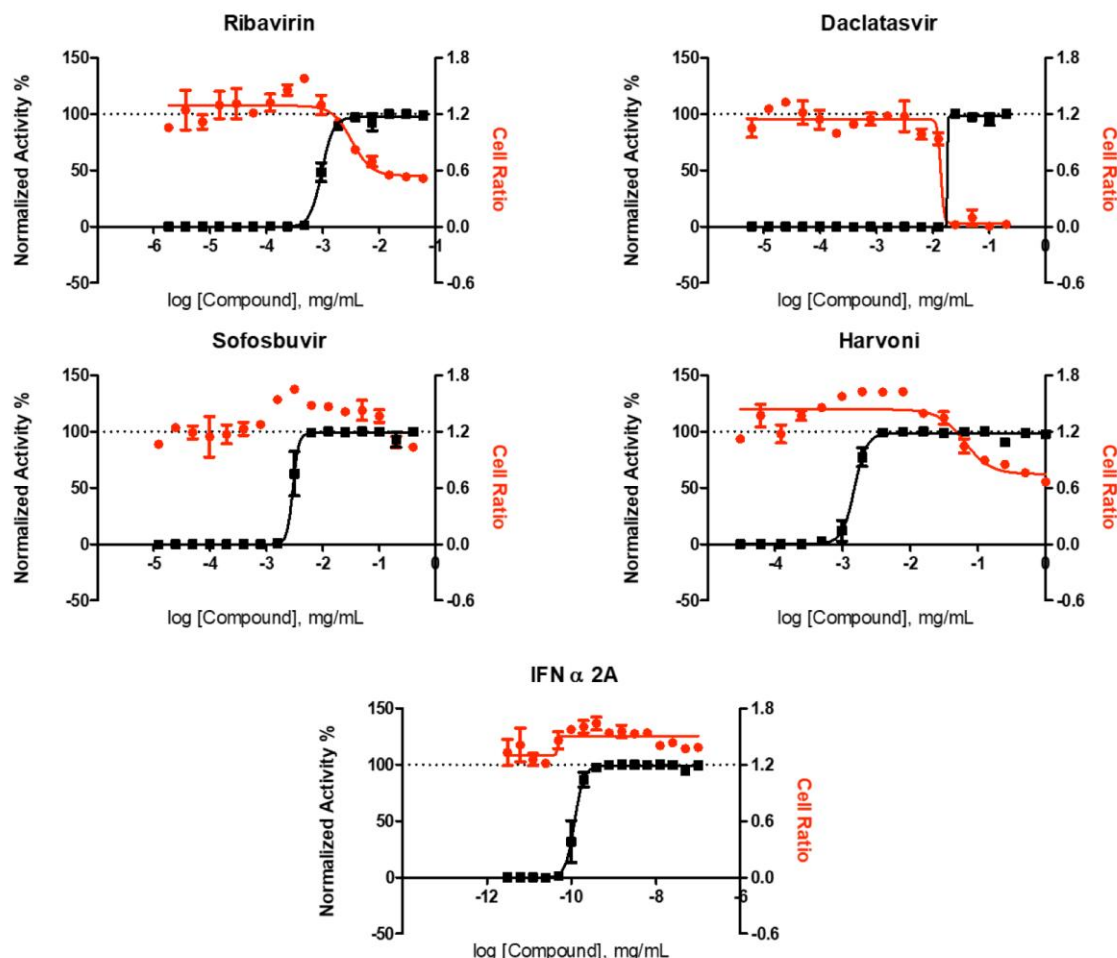


Figure 3. Fluorescent images of Huh-7 cells infected with YFV-YFP treated with the tested compounds in three different concentrations.



The representative images were taken at 20× magnification. Scale bar: 50μm. Yellow fluorescence emitted by YFP in infected cells with Yellow Fever virus. Cells were nuclear-stained with DAPI (blue color). A: First dilution point; B: Eighth dilution point; C: Eleventh dilution point. The dilutions of Ribavirin were: 0.2, 1.6×10^{-3} and 2.0×10^{-4} mg/mL; Daclatasvir: 0.06, 4.7×10^{-4} , 5.9×10^{-5} mg/mL; Sofosbuvir + Ledispavir: 1.0, 7.8×10^{-3} , 9.8×10^{-4} mg/mL; Sofosbuvir: 0.4, 3.1×10^{-3} , 3.9×10^{-4} mg/mL; Interferon α 2A: 0.1, 7.8×10^{-4} , 9.8×10^{-5} μg/mL; + Control: Non-infected cells treated with vehicle (1% DMSO); - Control: Infected cells treated with vehicle (1% DMSO).

Figure 4. Anti-YF activity of tested drugs and reference compound Interferon α 2A (IFN).



Left-Y-axis: Normalized Activity values (black dots and curves); Right-Y-axis: Normalized Cell Ratio values (red squares and curves); X-axis: Log of compound concentration (in mg/mL). Mean values (dots and squares) and standard deviation (bars) are shown. Data obtained from two independent experiments.

Table 1: Summary of the results obtained in the ZIKV/YFV High-Content screening of the commercial drugs and reference drug Interferon α 2A.

<u>Compound</u>	<u>Max activity (%)</u>	<u>EC50 (mg/mL)</u>	<u>CC50 (mg/mL)</u>	<u>S.I.</u>	<u>Z' factor (Mean)</u>
<u>Ribavirin</u>	<u>99.71/</u> <u>100.58</u>	<u>9.65E-04/</u> <u>9.74E-04 /</u>	<u>ND /</u> <u>4.88E-03</u>	<u>62.17/</u> <u>5.01</u>	<u>0.90 $\pm$ 0.08/</u> <u>0.56+0.03</u>
<u>Daclastavir</u>	<u>100.09/</u> <u>100.58</u>	<u>1.85E-05/</u> <u>2.04E-03</u>	<u>1.40E-05/</u> <u>1.91E-02</u>	<u>0.76/</u> <u>9.33</u>	
<u>Sofosbuvir</u>	<u>100.06/</u> <u>100.61</u>	<u>2.94E-03/</u> <u>7.26E-04</u>	<u>ND /</u> <u>3.11E-02</u>	<u>136.03/</u> <u>43.19</u>	
<u>Sofosbuvir +</u> <u>Ledispavir</u>	<u>100.09/</u> <u>100.23</u>	<u>1.50E-03/</u> <u>2.41E-03</u>	<u>ND /</u> <u>4.68E-01</u>	<u>668.78/</u> <u>194.33</u>	
<u>Interferon α 2A</u>	<u>100.09/</u> <u>100.58</u>	<u>0.12ng/mL/</u> <u>0.20ng/mL</u>	<u>ND /</u> <u>ND</u>	<u>841.28/</u> <u>>129</u>	

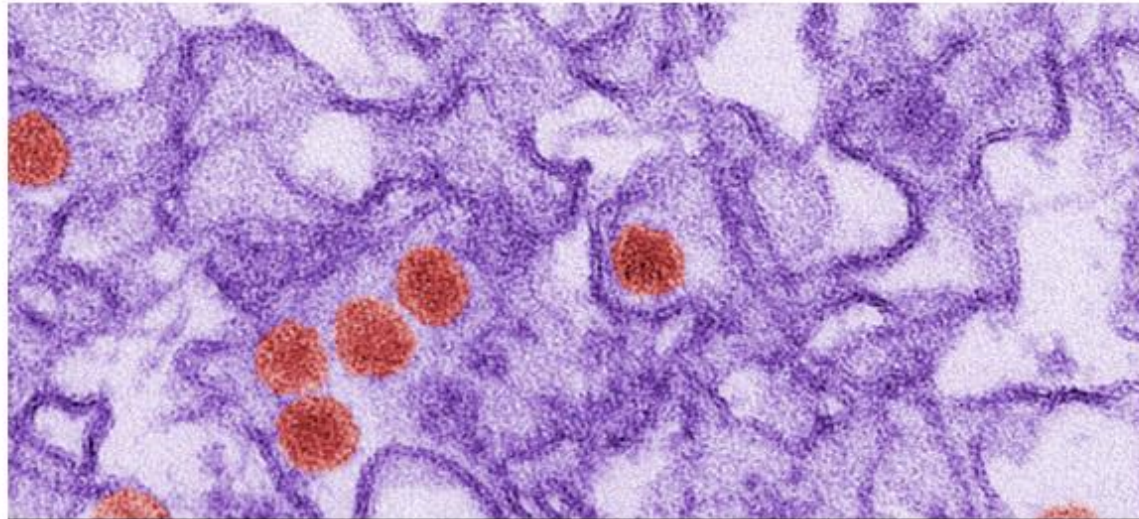
Conclusion

Combination of two commercially available DAA (Sofosbuvir and Ledipasvir) showed better selectivity and potency to eliminate those viruses in cells cultures comparing to Sofosbuvir alone or other broad spectrum antiviral drug as Ribavirin. New promising candidate drugs for the treatment of YFV offer insights in the inhibition of NS5 and suggest that nonstructural proteins may be explored as drug targets for arboviruses treatment.



Danielle Bruna. L. Oliveira : danibruna@gmail.com
Danielle Bastos. de Araujo: daniellebastos@yahoo.com.br

Zika vírus: Mitos e Realidades



This is a transmission electron micrograph (TEM) of Zika virus, which is a member of the family Flaviviridae. Virus particles are 40 nm in diameter, with an outer envelope, and an inner dense core. The arrow identifies a single virus particle.

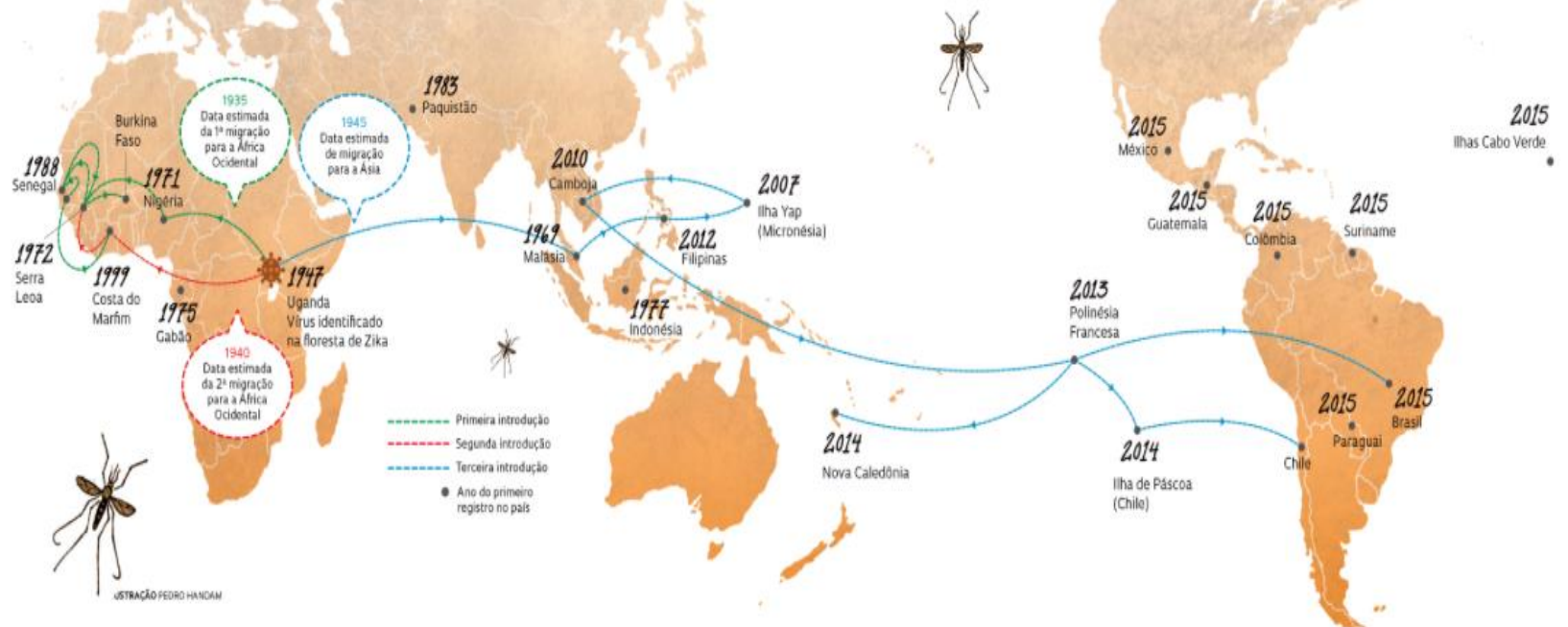
Prof. Dr. Edison Luiz Durigon
Departamento de Microbiologia
Instituto de Ciências Biomédicas
Universidade de São Paulo.



A Epidemia de Zika no Mundo.

O caminho para as Américas

O vírus Zika possivelmente já havia migrado em dois momentos distintos para o oeste da África e uma vez para a Ásia antes de ser identificado em 1947 em um macaco sentinela em uma floresta de Uganda



Países com evidência passada ou até Janeiro de 2107
com transmissão do Zika vírus.

New detection of mosquito-borne Zika virus infections, 2013 - 2017

MAP DATE: 20 January 2017



regret is considered an *ex-ante* choice from the government as a price-induced policy choice. This may thus occur, affecting directly the country's health care infrastructure and/or use of national resources required by countries after the location of infection.

Costs of control in most diseases, therefore, differ from the costs of control in the case of infectious diseases. For example, *Poliovirus* and *Measles* are reported below, 2010 and 2015 is considered to be the possible outbreak in these countries.

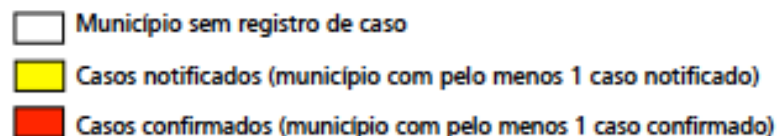
Countries where gains to greater immunization occurred are not represented in this map.

Acute infectious diseases that are not represented in this map of infection in any country: the variation in immunization is not represented in this map.

This map is not necessarily present throughout the countries/territories shown in this map.



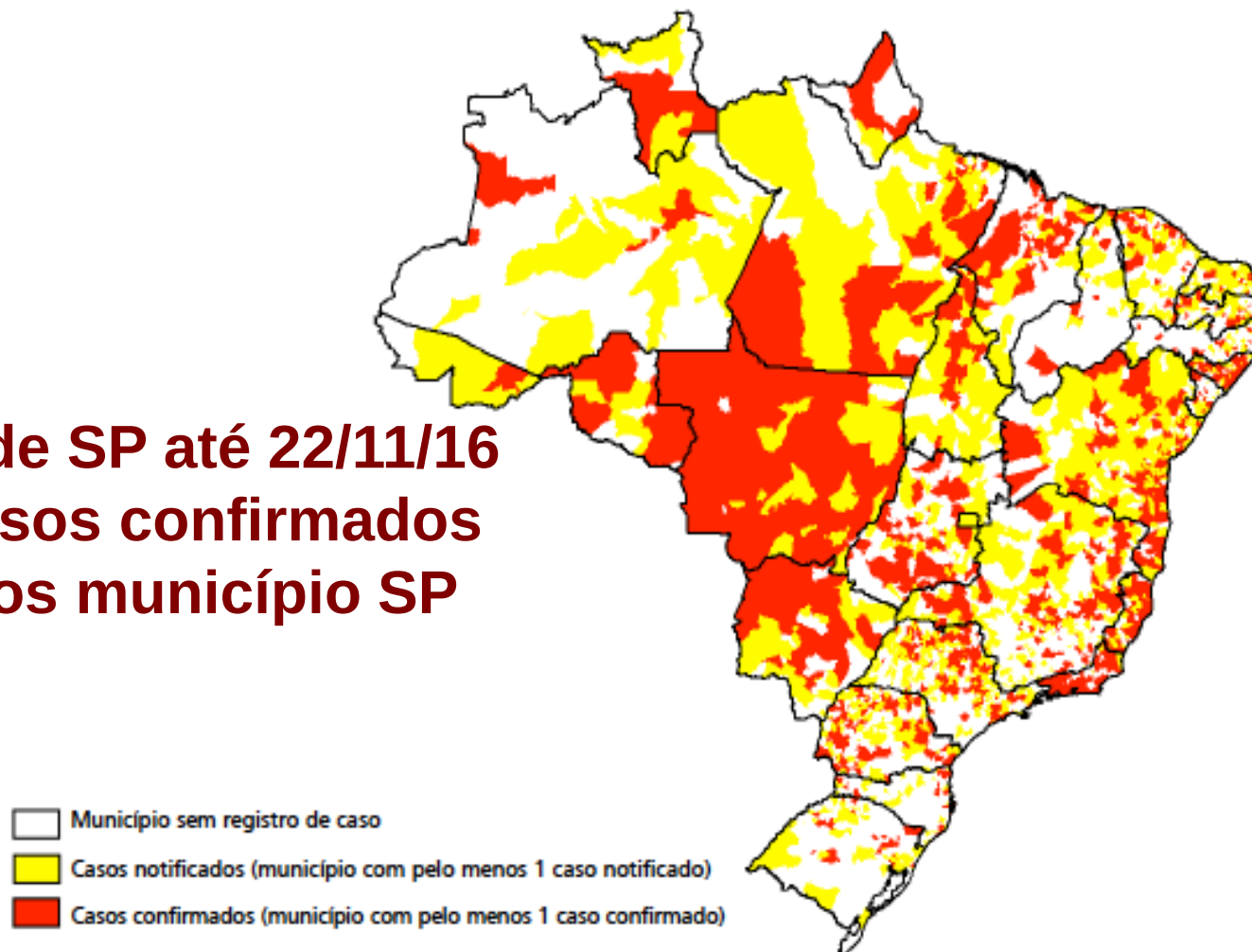
Brasil:
200.465 casos suspeitos
109.596 confirmados
98,1 / 100 mil hab.
6 óbitos (2015-16)



Fonte: Sinan-NET (atualizado em 19/09/2016).
Dados sujeitos a alteração.

Figura 6 – Distribuição dos casos notificados e confirmados de febre pelo vírus Zika por município de notificação, até a Semana Epidemiológica 37, Brasil, 2016

Estado de SP até 22/11/16
3860 casos confirmados
13 casos município SP

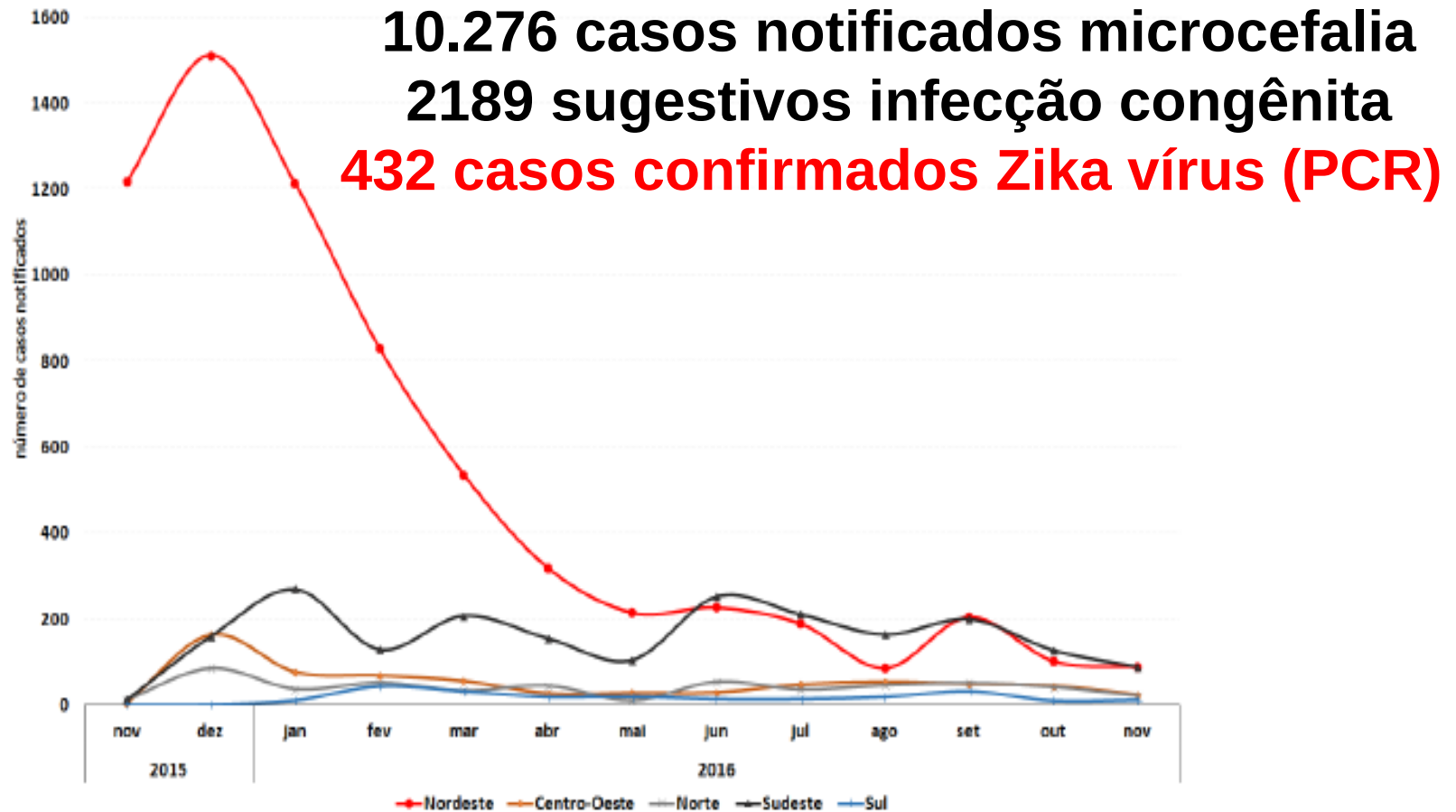


Fonte: Sinan-NET (atualizado em 19/09/2016).
Dados sujeitos a alteração.

Figura 6 – Distribuição dos casos notificados e confirmados de febre pelo vírus Zika por município de notificação, até a Semana Epidemiológica 37, Brasil, 2016

Microcefalia : Brasil

Gráfico 1 – Distribuição dos casos notificados de microcefalia e/ou alterações do SNC, por mês de notificação, segundo regiões. Brasil, 2015 e 2016.



Fonte: Secretarias de Saúde dos Estados e Distrito Federal (dados atualizados até 19/11/2016)

Modos de Transmissão



- **Principal modo de transmissão: Vetor**

- Outras formas já documentadas:

- Transplacentária / perinatal

- Besnard M e cols. Euro Surveill. 2014;
- Mlakar J e cols. N Engl J Med 2016.

- Vírus detectado:

- saliva
- sangue
- **urina**
- **sêmen**

- Musso D e cols. Clin Virol. 2015;
- Gourinat AC e cols. Emerg Infect Dis. 2015;
- Barry A e cols. Emerg Infect Dis. 2016;
- de M Campos R e cols. J Clin Virol. 2016;

- Casos reportados:

- **Sexual;**

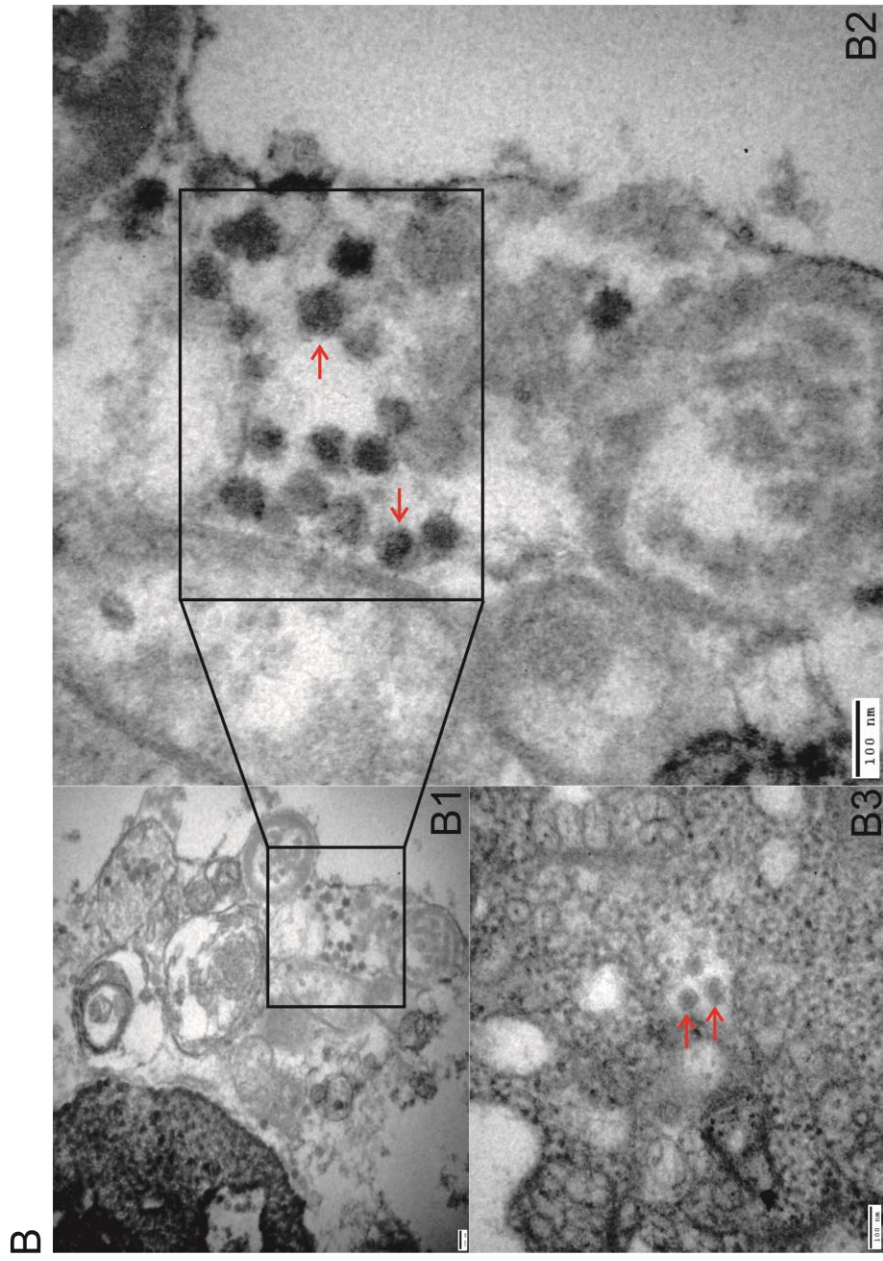
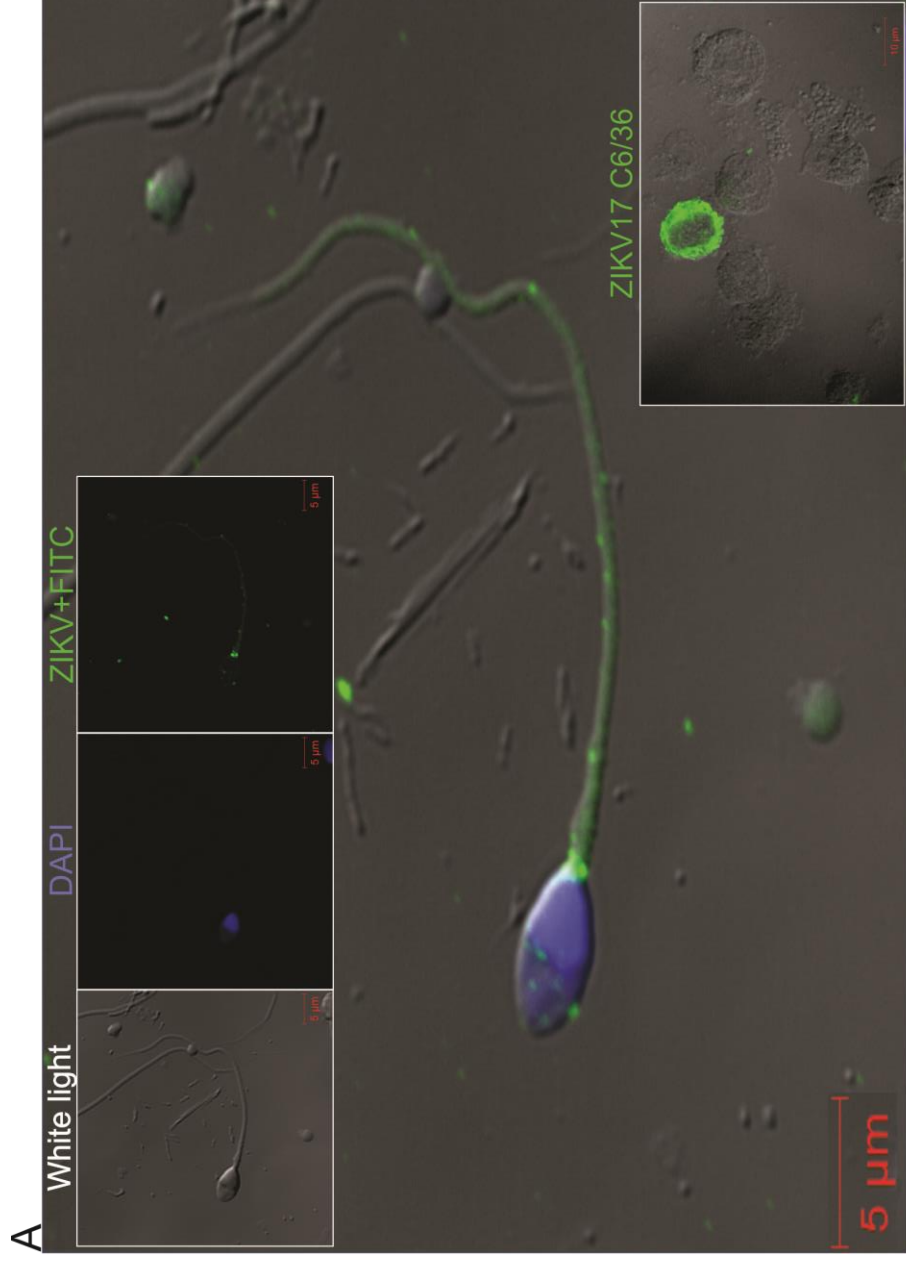
- Patino-Barbosa AM e cols. Sex Transm Infect. 2015;
- Musso D e cols. Emerg Infect Dis. 2015;
- Foy BD e cols. Emerg Infect Dis. 2011;

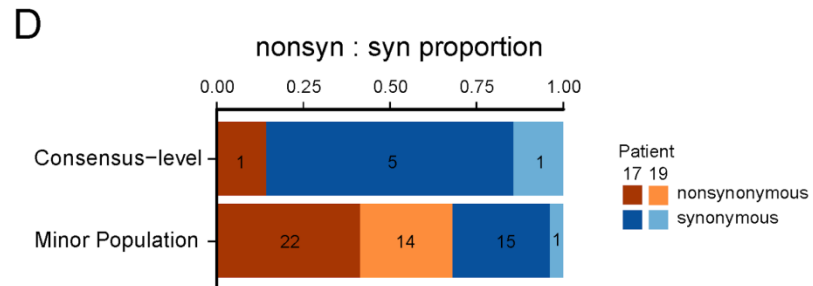
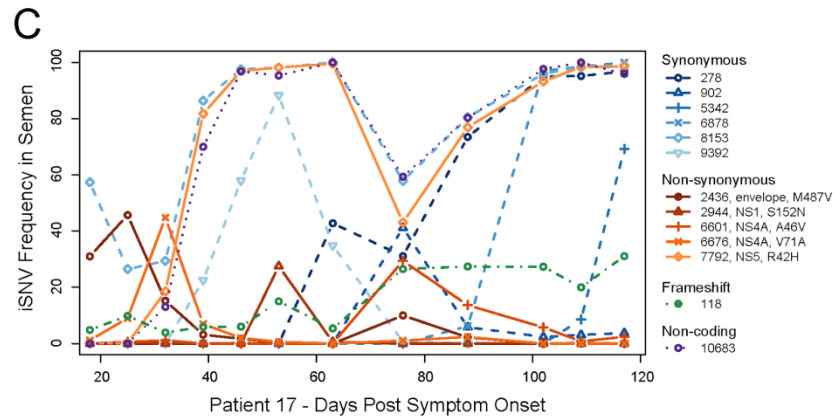
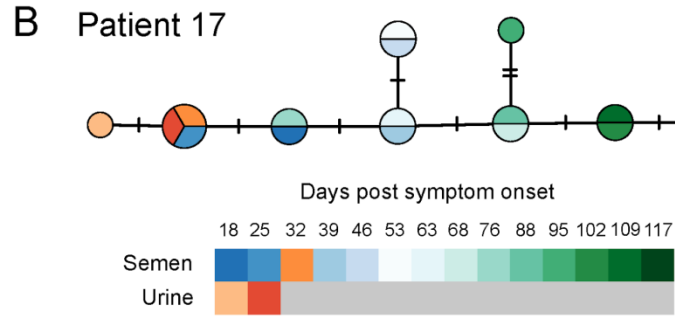
- Transfusão sanguínea;
- Transplante de órgãos sólidos;
- Exposição laboratorial;

- Marano G e cols. Blood transfus. 2015.
- Hennessey M e cols. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2016

Mosquito Transmissor da Zika: *Aedes aegypti* e *Aedes albopictus*







Manifestações Clínicas

- Período de incubação: 3 a 12 dias depois da picada do mosquito infectado.
- A maioria das infecções: assintomáticas (60% a 80%).
- Manifestações clínicas observadas:
 - **Exantema: máculopapular**
 - **Prurido**
 - **Hiperemia conjuntival**
 - Febre baixa ou ausente
 - Outros: Mialgia, artralgia, edema articular, cefaleia, adenomegalia
- Melhora dos sintomas: 3 a 7 dias após seu início.

Sintomas Leves “*Dengue Like*” Causado por Zika Virus



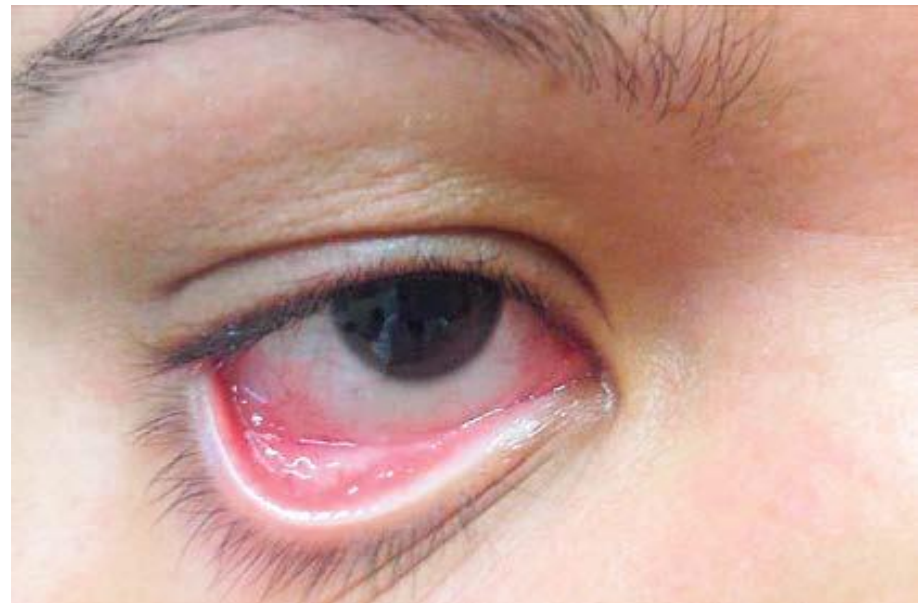
19 photos: Zika virus outbreak

Angelica Prato, a pregnant woman infected by the Zika virus, receives medical attention at a hospital in Cucuta, Colombia, on January 25.

Exantema Causado por Zika Virus



Hiperemia Conjutival



Microcefalia Causada por Zika Virus



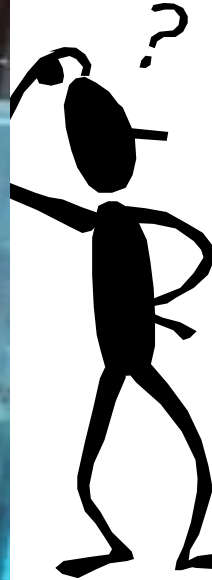
Manifestações Clínicas: Diagnóstico Diferencial

Sinais/Sintomas	Dengue	Chikungunya	Zika
Febre	++++	+++	0/++
Tempo de febre	4-7 dias	2-3 dias	1-2 dias
Mialgia/artralgia	+++	++++	++
Edema de extremidades	0	0	++
Exantema maculopapular	++	++	+++
Frequência do exantema	30%-50%	50%	90%-100%
Prurido	+	+	++/++++
Dor retroorbitária	++	+	++
Conjuntivite	0	+	+++
Linfadenopatia	++	++	+
Hepatomegalia	0	+++	0
Leucopenia/trombopenia	+++	+++	0
Hemorragia	+	0	0

Adaptado de: Brasil. Ministério da Saúde. Protocolo de vigilância e resposta à ocorrência de microcefalia relacionada à infecção pelo vírus Zika 2015; loos S e cols. Médecine et maladies infectieuses 2014.

Arbovirus in Brazil

Thanks



Obrigado !

Dr. Edison Luiz Durigon
Prof. Titular da Universidade de São Paulo
ICBII USP – SP
eldurigo@usp.br