

COMPLICAÇÕES OCULARES EM INDIVÍDUOS INFECTADOS PELO ZIKA VÍRUS: UMA REVISÃO DE LITERATURA INTEGRATIVA

Maria Izabel Lira Dantas (1); Ivan Victor Torres Vieira (1); Hyanka Kelvia Santos França (1); Robson Arruda Souza (1,2)

Graduação em Medicina pelo Centro Universitário UNIFACISA¹;
Universidade Federal de Pernambuco – UFPE²
robsonarruda15@hotmail.com

Resumo: Recentemente o Zika vírus (ZV) surgiu como arbovírus importante devido a sua alta prevalência. A expansão global dessa arbovirose foi precedida pela disseminação global de seus vetores. As manifestações clínicas da infecção por ZV incluem além de febre, erupções cutâneas e dor nas articulações, além de manifestações oculares, que são as manifestações conhecidas mais recentemente. **Objetivo:** realizar um levantamento bibliográfico e descrever as principais alterações oculares em indivíduos infectados pelo Zika vírus. **Metodologia:** Trata-se de uma revisão bibliográfica integrativa realizada nas bases de dados PubMed/MEDLINE, SciELO, Science Direct. **Resultados:** Foram selecionados 16 artigos publicados entre 2015 e 2018. A catarata, glaucoma congênito, alterações atróficas do nervo óptico, perda do epitélio pigmentar da retina e presença de uma camada coróide, uveíte, hiperpigmentação e colabamento de íris são achados em indivíduos infectados com ZV. **Conclusão:** As alterações oculares associadas ao ZV podem acometer desde neonatos até adultos, podendo ser um fator limitante nas atividades de vida diária e na qualidade de vida. Portanto, recomenda-se que novos estudos de associação investiguem a infecção do ZK e o aparecimento de doenças oculares.

Palavras-chave: Zika Vírus, Arbovirose, Manifestações oculares.

Introdução

As arbovirose são doenças infecciosas causadas por arbovírus, os seus principais transmissores são insetos artrópodes hematófagos. O vírus é adquirido pelos vetores por meio do contato com mamíferos contaminados e sua transmissão é dada por meio da picada desses insetos para os hospedeiros, outras formas e transmissão são por via sexual, perinatal, transfusão sanguínea e exposição laboratorial (DE ANDRADE *et al.*, 2017; DE OLIVEIRA DIAS *et al.*, 2018).

No mundo existem mais de 540 espécies de arbovírus, desses, aproximadamente 150 causam doenças em humanos. Os principais transmissores das arbovirose tropicais incluem uma ampla variedade de gênero, como por exemplo, os Flavivírus (gênero *Flavivirus*, um dos três gêneros da família *Flaviviridae*) e os Alfavírus (gênero *Alphavirus*, um dos dois gêneros da família *Togaviridae*). Tanto o vírus da Dengue (VD) quanto o Zika vírus (ZV) são flavivírus, sendo ZV um vírus de RNA de fita simples, envelopado, não segmentado e de sentido positivo. Outros flavivírus que também integram esse gênero e tem relevância médica são o da Febre Amarela, vírus do Nilo Ocidental e Encefalite Japonesa, já o vírus Chikungunya (VC) pertence ao *Alphavirus Familia* (DE ANDRADE *et al.*, 2017; STASSEN *et al.*, 2018; WHITE *et al.*, 2016).

(83) 3322.3222

contato@conbracis.com.br

www.conbracis.com.br

Recentemente, os vírus da Dengue, Chikungunya e Zika surgiram como arbovírus cada vez mais importantes, devido a sua alta prevalência. A expansão global dessas arboviroses foi precedida pela disseminação global de seus vetores. O *Aedes Aegypti* foi isolado na África, de onde se espalhou globalmente para regiões tropicais e subtropicais do mundo. Essa espécie é o vetor mais comum nessas regiões, graças a sua forma de reprodução, onde ocorre de maneira rápida e dependente de água parada (GLORIA-SORIA *et al.*, 2016).

Nessas doenças as manifestações clínicas, apesar de poderem ser contidas com certa facilidade, necessitam de uma grande disponibilidade de recursos médicos para os exames que se determinam e classificam qual o tipo de arbovirose instalada, já que as manifestações clínicas são semelhantes (AGRAWAL *et al.*, 2017).

Os sinais e sintomas causados pelos arbovírus têm apresentação clínica muito semelhante, como por exemplo febre, mialgia, exantema, artralgia, cefaleia, conjuntivite, discrasia, plaquetopenia, neutropenia e linfopenia (DONALISIO; FREITAS; ZUBEN, 2017). Além disso, os arbovírus já mencionados, ainda podem causar manifestações oculares, como por exemplo nos indivíduos infectados pelo VD que podem apresentar hiposfagma e maculopatia (AGRAWAL *et al.*, 2017).

Diante do exposto, é de fundamental importância para o manejo clínico da doença conhecer seus efeitos e correlacionar os achados em diferentes populações. Assim o objetivo desse estudo foi realizar um levantamento bibliográfico e descrever as principais alterações oculares em indivíduos infectados pelo Zika vírus.

Metodologia

Foi realizada uma busca sistemática por revistas e artigos indexados nas bases de dados online do PubMed/MedLine, Scielo, Lilacs e Science Direct, sem restrição temporal. As palavras-chave foram “*Arboviruses and Eye*”, “*Zika vírus and Retinal manifestations*” e “*Arboviruses and Retinal manifestations*”, seguiram a descrição dos termos MeSH/DeSH, foram combinados utilizando-se dos operadores booleanos OR e AND. As palavras-chave também foram pesquisadas em português.

A presente pesquisa teve como base estudos previamente selecionados, seguindo os critérios de inclusão: ensaios clínicos controlados randomizados, relatos de caso, série de casos, estudos quasi-experimentais, revisões sistemáticas, que retrataram as manifestações oculares decorrentes da infecção de Zika vírus. Foram considerados como critérios de exclusão estudos que

não retrataram as manifestações oculares decorrentes da infecção de Zika vírus ou tratava das manifestações oculares de outras Arboviroses.

Assim, os títulos e resumos, foram identificados e avaliados independentemente por 2 revisores na tela do computador, diretamente na base de dados, para selecionar aqueles que atendessem aos critérios de elegibilidade. Então, os estudos selecionados como relevantes e que geraram dúvidas foram retidos para uma análise posterior do texto na íntegra. Em casos de discordância no processo de seleção e na análise dos artigos, onde um terceiro avaliador e um quarto avaliador participou da avaliação e decidiu sobre a inclusão ou não do artigo.

Após essa etapa, a extração de dados dos estudos selecionados também foi realizada por avaliadores independentes. Todos os registros elegíveis foram lidos integralmente e os dados disponíveis no texto foram extraídos considerando autor, desenho do estudo, ano de publicação e tipo de alteração ocular encontrada na população.

Resultados

A estratégia de busca utilizada nesse protocolo resultou em 1218 artigos. Destes, 733 foram excluídos após a primeira análise. Dos 526 artigos restantes, 217 não apresentaram os critérios de inclusão requeridos para o nosso estudo. Foram selecionados 309 estudos para análise do título e resumo e aplicação dos critérios de inclusão e exclusão. 82 artigos foram retidos e tiveram seus textos lidos na íntegra, ao final, um total de 16 estudos foi incluído para síntese conforme descrito abaixo na Figura 1.

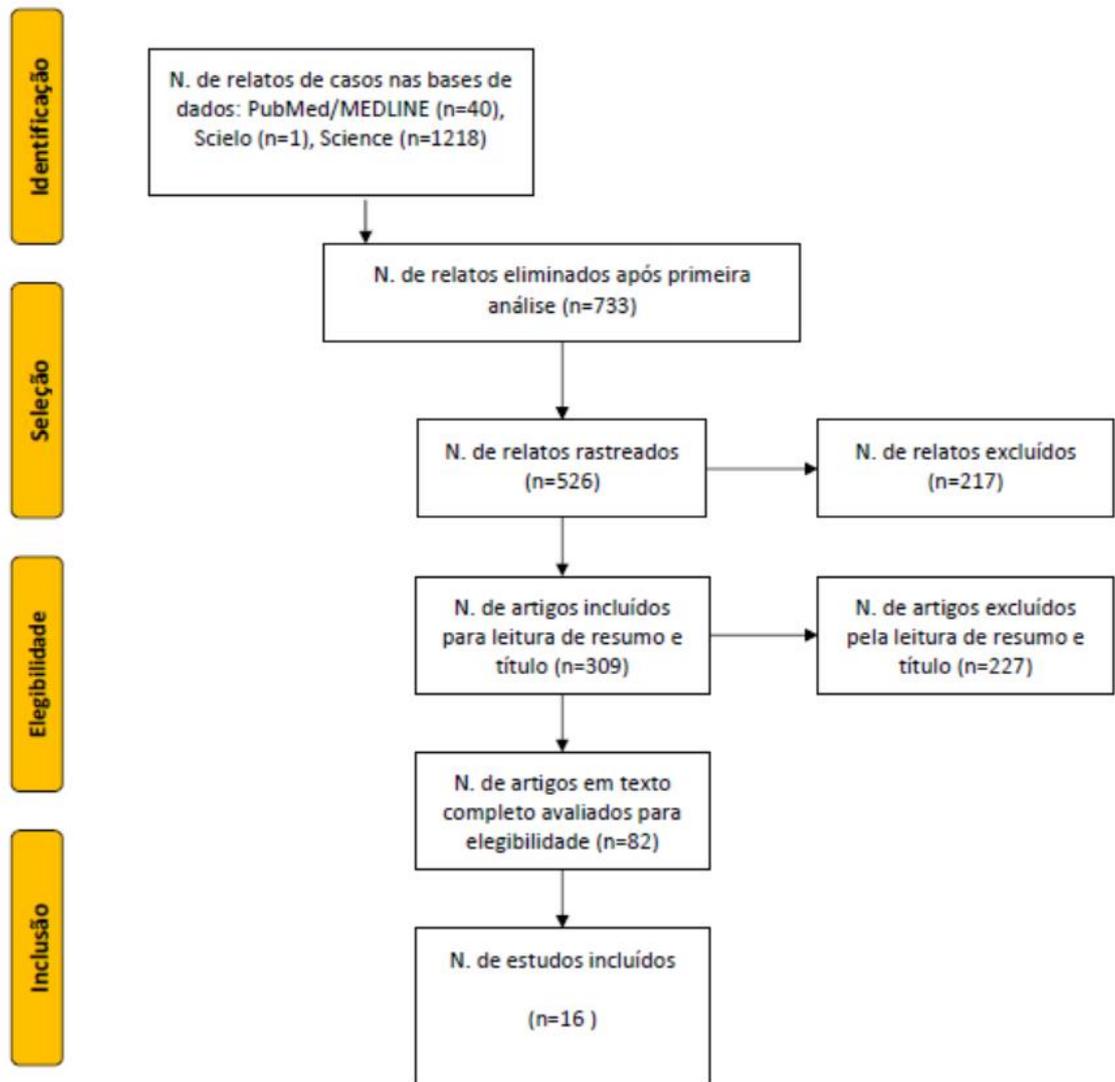


Figura 1. Busca e seleção dos estudos para a revisão de acordo com o *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses* (PRISMA).

Discussão

O ZV teve seu aparecimento pela primeira vez em 1947, na floresta de Zika-Uganda, e no mesmo ano foi isolado e por meio de análises do genoma viral, onde percebeu-se que ele deveria ter surgido na região em torno de 1920. Acredita-se ainda que o ZV derivou duas linhagens, onde uma delas permaneceu, se estabeleceu e se espalhou pela região da África Ocidental e a segunda migrou para Ásia (DE OLIVEIRA DIAS *et al.*, 2018).

No ano de 1952 os primeiros casos em humanos foram relatados na Uganda. No ano seguinte, foram identificados casos na Nigéria, alguns anos depois foram encontradas evidências sorológicas e virológicas de infecção por ZV em Serra

Leoa, Nigéria, Senegal, Gabão, Costa do Marfim e em países da África Central (DE OLIVEIRA DIAS *et al.*, 2018)..

Por volta de 1990 alguns casos de infecções virais por ZV já tinham rompido as barreiras do continente africano. A doença disseminou-se rapidamente pelas ilhas do Oceano Pacífico sendo detectados em outubro de 2013 os primeiros casos na Polinésia Francesa, onde a situação evoluiu para uma epidemia com cerca de 19.000 casos suspeitos, no entanto apenas 284 casos confirmados de infecção pelo ZV. Entre 2014 e 2015 a doença já estava bem estabelecida nas Américas e no mesmo ano foram encontradas evidências, que posteriormente foram confirmadas pelo isolamento viral a presença do vírus na região do Nordeste brasileiro (DE OLIVEIRA DIAS *et al.*, 2018).

A presença do vírus no Brasil pode ser atribuída ao grande fluxo de turistas que visitaram as capitais brasileiras durante a Copa do Mundo de Futebol em 2014. Em maio de 2015 a OMS recebeu cerca de 440.00 a 1.000.000 relatos de transmissão local do ZV no Brasil. Em fevereiro de 2016 devido a rápida expansão do ZV e a suspeita da associação do vírus e a microcefalia no Brasil a OMS declarou o ZV uma emergência de saúde pública a nível internacional (AL-QAHTANI *et al.*, 2016; HEUKELBACH *et al.*, 2016; MARCONDES; XIMENES, 2015; STASSEN *et al.*, 2018).

As manifestações clínicas da infecção por ZV tendem a ser consideradas leves, como febre, erupções cutâneas e dor nas articulações, porém pode ser também consideradas autolimitantes, mas mesmo não tendo complicações graves previamente conhecidas, a infecção foi recentemente associada a vários desfechos adversos como por exemplo a Síndrome de Guillain-Barré, Abortos espontâneos, Morte fetal, Má formações congênitas, onde a principal delas é a microcefalia, Restrições do crescimento intrauterino, Manifestações oculares, que são as manifestações conhecidas mais recentemente (CARABALI *et al.*, 2018).

Essas anomalias fetais são chamadas coletivamente de Síndrome Congênita do Zika (SCZ). A SCZ inclui uma ampla gama de malformações que variam de leve a risco de vida: bebês nascidos com SCZ podem exigir assistência vitalícia e acesso a serviços de saúde de qualidade, e suas famílias podem exigir apoio psicológico, social e econômico (CARABALI *et al.*, 2018)

Como já é relatado, o ZV está relacionado com dificuldades no desenvolvimento encefálico do feto quando a infecção ocorre principalmente durante a gravidez, sobretudo quando a

infecção ocorre no primeiro trimestre. Além de causar as anormalidades cerebrais decorrentes dos problemas do desenvolvimento e microcefalia, a infecção por ZV na gravidez também está associada a anormalidades oculares, contraturas nas articulações, além de outras problemáticas incapacitantes (FITZGERALD; BOYLE; HONEIN, 2018).

Os achados oculares estão presentes em até 70% dos lactantes com ZV e incluem catarata, glaucoma congênito e, principalmente, achados do segmento posterior do olho. Ao analisar histologicamente os olhos de fetos falecidos foram observadas alterações atróficas dentro do nervo óptico, perda do epitélio pigmentar da retina e presença de uma camada coróide fina (DE OLIVEIRA DIAS *et al.*, 2018).

As manifestações oculares do ZV também são descritas em bebês com mães que apresentaram sintomatologia do Zika durante a gravidez. Todos os 29 lactantes avaliados nesse estudo apresentavam manchas no pigmento macular e diminuição do reflexo foveal, achados não esperados para essa idade. Apesar disso, as mães, que também foram avaliadas não apresentavam queixas oftalmológicas associadas ao ZV onde diagnóstico foi essencialmente clínico evidenciada por microcefalia e calcificação intracerebral e sem exames complementares (AGRAWAL *et al.*, 2017).

Já no estudo realizado no norte do Brasil, numa população de 3 neonatos onde as mães tiveram a infecção confirmada por ZV no primeiro trimestre da gravidez foi percebido que além das queixas já relatadas foi possível observar ainda a presença de hemorragias subretinianas, tortuosidades (MIRANDA *et al.*, 2016).

Um estudo realizado no Rio De Janeiro teve como objetivo relacionar as alterações oculares em neonatos nascidos de mães contaminadas com ZV, no entanto outras infecções como toxoplasmose, citomegalovírus, sífilis, rubéola e herpes simples, foram excluídas da análise. Dentre os 112 lactantes incluídos no estudo, mais de 20% apresentaram anormalidades importantes nos olhos, como retinopatias e diminuição na acuidade visual. As manifestações estavam associadas a falha no desenvolvimento das células ganglionares da retina, que ocasionam de maneira indireta a hipoplasia do nervo óptico, manchas focais pigmentares da retina, cicatrizes coriorretinianas, atrofia do nervo óptico e microftalmia. Quase metade dos bebês, 41,7%, com infecção congênita confirmada pelo ZV apresentava anormalidades oculares como a primeira manifestação evidente da doença do ZV. Todos os bebês, com exceção de 8, também apresentaram anormalidades no sistema nervoso central (ZIN *et al.*, 2017).

Um estudo realizado com pacientes que apresentaram infecção recente ou com presença de sintomas neurológicos decorrentes do ZV, afirma que esses pacientes podem não só apresentar efeitos retiniais externos como também apresentar defeitos que envolvem a vasculatura interna da retina. Assim, desenvolver alterações visuais evoluindo com perda parcial ou total da visão, a depender da região afetado, e diminuição da acuidade visual. É necessário o acompanhamento desses pacientes com a realização de exames, como exemplo o exame de fundo de olho para acompanhamento do estado clínico e evitar o agravamento da lesão (SINGH *et al.*, 2018).

As complicações oculares podem ocorrer a nível retiniano, um região que possui uma vascularização por artérias e veias centrais (vascularização da parte interna da retina) e também por coriocapilares (vascularização da parte externa da retina), onde são responsáveis essencialmente para a vascularização da mácula e da fóvea, são a presença de microaneurismas na mácula e na região perifoveal, que são essencial para a formação perfeita de imagem na retina, essas complicações acarretam na diminuição da acuidade visual do paciente (SINGH *et al.*, 2018).

O ZV em adultos pode também estar ligado com um envolvimento mais comum do segmento anterior à conjuntivite, uveíte, maculopatia idiopática aguda e hipertensa, alterações do epitélio pigmentar, iridociclite, incluindo ainda aumento da pressão intraocular (PIO), também podem causar vasculite e hemorragias retinianas mas nenhuma relação causal foi demonstrada. No entanto foi possível observar que pode haver a presença do ZV no fluído conjuntival, o que pode se tornar uma via de propagação da infecção importante que ainda não tem sido amplamente explorada (AGRAWAL *et al.*, 2017).

Infelizmente até o momento, não há vacinas ou terapias antivirais disponíveis para tratamento do ZV. As medidas preventivas incluem proteção individual contra picadas de mosquitos do gênero *Aedes*, controle de populações de mosquitos além da educação da população. (PRAKALAPAKORN *et al.*, 2017).

É necessário realizar a avaliação de crianças e adultos portadores do vírus com uma equipe multidisciplinar, de forma precoce, já que muitas vezes os sintomas são inespecíficos e precisam ser analisados integralmente. Dentre essas medidas deve ser incluído um exame oftalmológico abrangente com avaliação da integralidade anatômica, da função visual e uma avaliação funcional da visão (VENTURA; VENTURA, 2018).

Conclusão

Conclui-se então que devido ao rápido estabelecimento e disseminação o ZV ganhou notoriedade diante das doenças infecciosas tropicais e subtropicais, dentre as variadas problemáticas relacionadas a infecção, as alterações oculares se tornaram de grande relevância diante da alta frequência em pacientes contaminados, sendo mais grave em neonatos em que as mães tiveram contato com o vírus ainda no primeiro trimestre da gravidez, mas isso não exclui a presença de manifestações oculares importantes em pacientes adultos.

As principais alterações em crianças estão relacionadas a câmara posterior do olho, sobretudo na retina e na sua vascularização, além da presença de manchas pigmentares macular e perifoveal. Já em adultos as manifestações mais recorrentes estão relacionadas a úvea, as manifestações estão diretamente relacionadas a diminuição da acuidade visual e consequentemente da qualidade de vida dos pacientes. Dessa forma, é imprescindível que além da realização de mais estudos para compreender as manifestações oculares da doença, é necessário que haja uma maior educação em saúde relativo a medidas de prevenção da doença por meio da inviabilização da reprodução do vetor e da conscientização da importância de consultas oftalmológicas.

Referências

AGRAWAL, R. *et al.* Zika Virus and Eye. *Ocular Immunology and Inflammation*, p. 1–6, 20 mar. 2017. Disponível em:

<<https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/09273948.2017.1294184>>.

AL-QAHTANI, A. A. *et al.* Zika virus: A new pandemic threat. *Journal of Infection in Developing Countries*, v. 10, n. 3, p. 201–207, 31 mar. 2016. Disponível em:

<<https://jids.org/index.php/journal/article/view/27031450>>.

CARABALI, M. *et al.* The Zika epidemic and abortion in Latin America: a scoping review. *Global Health Research and Policy*, v. 3, n. 1, p. 15, 3 dez. 2018. Disponível em:

<<https://ghrp.biomedcentral.com/articles/10.1186/s41256-018-0069-8>>.

DE ANDRADE, G. C. *et al.* Arboviruses and the eye. *International Journal of Retina and Vitreous*, v. 3, n. 1, p. 4, 1 dez. 2017. Disponível em:

<<http://journalretinavitreous.biomedcentral.com/articles/10.1186/s40942-016-0057-4>>.

DE OLIVEIRA DIAS, J. R. *et al.* Ocular abnormalities in congenital Zika syndrome: are the ophthalmoscopic findings “the top of the iceberg”? *Progress in Retinal and Eye Research*, abr. 2018. Disponível em: <<http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1350946217301155>>.

DONALISIO, M. R.; FREITAS, A. R. R.; ZUBEN, A. P. B. VON. Arboviruses emerging in Brazil: challenges for clinic and implications for public health. *Revista de Saúde Pública*, v. 51, 2017. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-89102017000100606&lng=en&tlng=en>.

FITZGERALD, B.; BOYLE, C.; HONEIN, M. A. Birth Defects Potentially Related to Zika Virus Infection During Pregnancy in the United

(83) 3322.3222

contato@conbracis.com.br

www.conbracis.com.br

States. *Jama*, v. 319, n. 12, p. 1195, 27 mar. 2018. Disponível em:

<<http://jama.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/jama.2018.0126>>.

GLORIA-SORIA, A. *et al.* Global genetic diversity of *Aedes aegypti*. *Molecular Ecology*, v. 25, n. 21, p. 5377–5395, nov. 2016. Disponível em:

<<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27671732>>.

HEUKELBACH, J. *et al.* Zika virus outbreak in Brazil. *Journal of Infection in Developing Countries*, v. 10, n. 2, p. 116–120, 28 fev. 2016. Disponível em:

<<https://jidc.org/index.php/journal/article/view/26927450>>.

MARCONDES, C. B.; XIMENES, M. DE F. F. DE M. Zika virus in Brazil and the danger of infestation by *Aedes* (*Stegomyia*) mosquitoes. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*, v. 49, n. 1, p. 4–10, 22 dez. 2015. Disponível em:

<http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0037-86822016000100004&lng=en&tlng=en>.

MIRANDA, H. A. DE *et al.* Expanded Spectrum of Congenital Ocular Findings in Microcephaly with Presumed Zika Infection. *Ophthalmology*, v. 123, n. 8, p. 1788–1794, ago. 2016. Disponível em: <<http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0161642016302779>>.

PRAKALAPAKORN, S. G. *et al.* The eyes as a window to improved understanding of the prenatal effects of Zika virus infection. *Journal of AAPOS*, v. 21, n. 4, p. 259–261, ago. 2017. Disponível em: <<http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1091853117305475>>.

SINGH, M. S. *et al.* Inner retinal vasculopathy in Zika virus disease. *American journal of ophthalmology case reports*, v. 10, p. 6–7, jun. 2018. Disponível em:

<<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29468203>>.

STASSEN, L. *et al.* Zika Virus in the Male Reproductive Tract. *Viruses*, v. 10, n. 4, 2018. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29659541>>.

VENTURA, C. V.; VENTURA, L. O. Ophthalmologic Manifestations Associated With Zika Virus Infection. *Pediatrics*, v. 141, n. Supplement 2, p. S161–S166, 1 fev. 2018. Disponível em: <<http://pediatrics.aappublications.org/lookup/doi/10.1542/peds.2017-2038E>>.

WHITE, M. K. *et al.* Zika virus: An emergent neuropathological agent. *Annals of Neurology*, v. 80, n. 4, p. 479–489, out. 2016. Disponível em: <<http://doi.wiley.com/10.1002/ana.24748>>.

ZIN, A. A. *et al.* Screening criteria for ophthalmic manifestations of congenital zika virus infection. *JAMA Pediatrics*, v. 171, n. 9, p. 847–854, 1 set. 2017. Disponível em:

<<http://archpedi.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/jamapediatrics.2017.1474>>.