

## A AMEAÇA CHIKUNGUNYA: Avanços, tropeços e barreiras

**Rachid Figueirôa Souza**

Graduando em Medicina pela Universidade Federal de Mato Grosso do Sul – UFMS

**Catarina Akiko Miyamoto**

Farmacêutica, Doutora em Ciências Biológicas (Bioquímica) - Universidade de São Paulo. Docente das Faculdades Integradas de Três Lagoas – FITL/AEMS

**Aline Rafaela da Silva Rodrigues Machado**

Biomédica, Doutora em Clínica Médica (Investigação Biomédica - Virologia) - Universidade de São Paulo. Docente das Faculdades Integradas de Três Lagoas – FITL/AEMS

**Alex Martins Machado**

Biomédico, Doutor em Imunologia Básica e Aplicada (Virologia) - Universidade de São Paulo. Docente da Universidade Federal de Mato Grosso do Sul – UFMS

### RESUMO

A febre Chikungunya (CHIKF), causada pelo vírus Chikungunya (CHIKV), transmitida por mosquitos tem um grande impacto na saúde de humanos. Entre os sintomas da mesma incluem, além da febre, dor de cabeça, erupção cutânea, náuseas, vômitos, mialgia e artralgia. Nativo da África tropical, onde seu primeiro caso relatado de contágio ocorreu no sul da Tanzânia (1952), o vírus Chikungunya (CHIKV) tem se disseminado entre países africanos e asiáticos. Os últimos grandes surtos têm sido relatados em partes do Sudeste da Ásia e várias de suas ilhas vizinhas e na Europa (2007). Além disso, casos positivos foram confirmados nos Estados Unidos, em viajantes voltando de áreas com surto. Quando fez vítimas no Caribe (2013), aumentou a preocupação para os países tropicais da América do Sul, com ameaça de uma pandemia global emergente. Por isso é necessário entender o potencial de gravidade e espalhamento desta doença, utilizando como focos principais os avanços e barreiras alcançadas e as possibilidades de escape de uma epidemia. Adicionalmente, também listamos quais principais esforços devem ser tomados para desenvolver novas estratégias para evitar a sua propagação e complicações.

**PALAVRAS-CHAVE:** Chikungunya; Arbovirus; Febres hemorrágicas.

### INTRODUÇÃO

O vírus Chikungunya (CHIKV), é um patógeno, classificado pelo Instituto Nacional de Alergia e Doenças Infecciosas (NIAID – sigla em inglês) como sendo de categoria de prioridade C. O vírus que causa a febre Chikungunya (CHIKF), vem se espalhando, recentemente, por toda a Ásia, África e partes da Europa, além do surgimento de casos no continente Americano (ENSERINK, 2008).

Por se tratar de um *Arbovírus*, vírus transmitido por artrópodes, a preocupação quanto à cadeia epidemiológica é intensificada, já que fatores

antrópicos, bem como as alterações climáticas contribuem para a propagação de espécies de mosquitos vetores juntamente com os patógenos humanos, principalmente *Arbovirais* como a dengue, o vírus do Nilo Ocidental e o próprio Chikungunya (KILPATRICK, 2011).

A falta de métodos e ferramentas para o tratamento de muitas das doenças causadas por esses patógenos humanos, uma vez que não há vacinas eficazes ou drogas eficientes disponíveis, a preocupação com efeitos tóxicos de possíveis usos de inseticidas sobre mosquitos, a resistência desses vetores, cada vez mais frequentemente observada, e as tentativas de controle dessas populações são os principais enfrentamentos na tentativa de diminuição nos números de casos e contenção da epidemia viral.

Para isso, é preciso elucidar a potencial gravidade deste vírus, desde o ponto de vista viral (da morfologia a características), até o ponto de vista de transmissão, ou seja, seu vetor (hábitos a implicações no controle). Deve-se também avaliar o quadro epidemiológico, implicando nisso, a análise dos principais esforços que devem ser tomados para desenvolver as novas estratégias de enfrentamento, evitando dessa forma a banalização da doença e o agravamento do risco para a coletividade da saúde nacional.

Essa revisão traz à tona os recentes e principais estudos sobre o Chikungunya, mantendo uma análise com embasamento crítico na história do vírus para a análise dos principais avanços e barreiras atingidas. Objetivou-se, assim, uma compreensão da potencial gravidade deste vírus, evitando sua banalização e verificando os esforços no controle e entendimento da doença ao vírus. Além disso, com o aporte dos caminhos que foram trilhados em pesquisas e descobertas internacionais, visou-se mostrar os métodos mais efetivos que guiaram os principais esforços que devem ser tomados para desenvolver novas estratégias de enfrentamento de uma possível epidemia.

## 1 METODOLOGIA

A metodologia empregada, por se tratar de uma revisão bibliográfica, foi a pesquisa em diferentes bibliotecas e bases de dados eletrônicas em saúde, com o intuito de selecionar elementos para discutir os principais avanços, tropeços e barreiras, elucidando a compreensão da potencial gravidade do vírus, bem como a

análise dos principais esforços que foram empenhados mundialmente, servindo de base de discussão para o desenvolvimento de novas estratégias no enfrentamento da epidemia.

A pesquisa teve como critério de inclusão artigos publicado no período compreendido entre 2006 e 2014. Os artigos pesquisados e selecionados abordavam desde a morfologia viral a características e implicações do controle dos vetores, passando por epidemias causadas pelo vírus, possibilidades e barreiras ao encontro de vacinas efetivas, além de sua aplicabilidade e a dualidade na caracterização sintomatológica da doença (Chikungunya ou dengue).

## 2 REFERENCIAL TEÓRICO

O vírus Chikungunya (CHIKV) é uma das 29 espécies da família *Togaviridae* e gênero *Alphavirus*. Muitas espécies deste gênero são encontradas no Novo Mundo e podem causar encefalite em humanos e equinos, enquanto a maioria das encontradas no Velho Mundo, incluindo o CHIKV, provoca uma síndrome tipicamente humana, caracterizada pela tríade de erupção cutânea, febre e artralgia (ARANKALLE *et al.*, 2007).

Baseado em estudos filogenéticos e nas sequências dos genes de uma proteína do envelope viral (E1), três genótipos do vírus Chikungunya (CHIKV) foram isolados e classificados em Asiático, Sudeste/Centro/Sul Africano, e o Oeste Africano (KUHN *et al.*, 2007).

Estima-se que o genótipo Asiático do CHIKV surgiu entre 50-310 anos atrás, enquanto os genótipos Ocidental e Oriental da África teriam sido divergidos entre 100-840 anos atrás. Desde então, o CHIKV já percorreu um longo caminho, sofreu várias mutações, e continuou a causar epidemias em várias regiões (ARANKALLE *et al.*, 2007).

Como os outros *Alphavirus*, estes vírus são pequenos, esféricos e envelopados, com genoma de RNA, de cadeia simples e polaridade positiva. O RNA genômico é capsulado e poliadenilado. Possui três proteínas estruturais principais: o capsídeo e as glicoproteínas do envelope (E2 e E1). O virion maduro possui 70 nm de diâmetro e contém 240 heterodímeros de E2/E1 dispostos como picos triméricos na sua superfície. Estes picos heterodiméricos são inseridos na membrana

plasmática das células infectadas após o seu transporte através da via secretora (KUHN *et al.*, 2007).

Apesar da interação protéica ainda não ser bem caracterizada, pondera-se que a replicação viral, que é rápida (com duração de aproximadamente 04 horas), seja iniciada pela fixação do envelope viral em receptores da célula hospedeira (CAGLIOTI *et al.*, 2013).

Sendo descoberto em 1953 a partir de um surto maciço de doença febril na Tanzânia, seu nome é derivado da língua vernácula Kimakonde, falada principalmente pelo povo Makonde, da África oriental. Sua tradução descreve justamente a rigidez do corpo, algo que está associado com sintomas característicos da própria infecção, a artralgia (ARANKALLE *et al.*, 2007).

Desde o seu isolamento, os surtos de CHIKV têm sido repetidamente documentados em regiões tropicais e subtropicais da África e Sudeste Asiático, em intervalos de 2-20 anos, onde já é considerado endêmico. Porém, nos meses de julho e agosto de 2007, o CHIKV foi relatado na Itália, provavelmente trazido por viajantes provenientes de regiões propensas ao CHIKV, como Índia, África e ilhas do Oceano Índico (Maurício, Madagascar e Seychelles) (TSETSARKIN *et al.*, 2007).

Uma dessas documentações epidêmicas em 2005-2006 nas Ilhas Reunião, no Oceano Índico, ofereceu aos pesquisadores a descoberta de uma nova espécie de vetor, o *Aedes albopictus*. Uma alerta, já que esse surto atingiu mais de um terço da população da ilha, atingindo seu pico de devastação entre janeiro e fevereiro de 2006, quando mais de 46.000 casos vieram à luz a cada semana, incluindo 284 mortes (JOSSERAN *et al.*, 2006).

Esse mosquito natural da Ásia, *Aedes (Stegomyia) albopictus* (Skuse) é agora considerado a espécie de mosquito mais invasiva do mundo (ECDC, 2012) e tem se expandido, com distribuição geográfica em quase todos os continentes no último par de décadas (KNUDSEN, 1995; BENEDICT *et al.*, 2007). Esta espécie é capaz de ser vetor não só do CHIKV, mas de numerosas outras arboviroses, tais como o Dengue (DENV) (PAUPY *et al.*, 2010), mesmo em regiões de clima temperado (VEGA-RUA *et al.*, 2013).

Dentro da América do Norte, o *A. albopictus* foi relatado pela primeira vez em Houston (Texas), em 1965 (SPRENGER e WUITHIRANYAGOOL, 1986), e agora está presente em 26 estados americanos. Já no Brasil, foi introduzido

independentemente em 1986, agora está presente em sete estados brasileiros, e entre 1993 e 1997 foi detectado na República Dominicana, México, Guatemala, Cuba, Bolívia, El Salvador, Colômbia e Ilhas Cayman (CDC, 2011).

A sua capacidade de se adaptar a diferentes condições ambientais, para competir por locais de reprodução e de invadir novos, conferem a esta espécie vantagens únicas em comparação com outras espécies (ROMI *et al.*, 2006; BENEDICT *et al.*, 2007) tornando seu controle efetivo, pelos meios existentes, muito difícil (LA RUCHE *et al.*, 2010).

Nos últimos tempos, com um aumento das viagens globais, o risco de propagação do CHIKV para regiões não endêmicas tem aumentado. Vários viajantes trouxeram o CHIKV com eles depois de visitar áreas ativamente infectadas. Tais casos foram documentados em países da Europa, Austrália, Ásia e Estados Unidos da América (EUA). Este já relatou pelo menos doze casos de CHIKV associado a viagens, enquanto a França registrou 850 casos, e no Reino Unido 93 (ENSERINK, 2008).

Outro agravante é que o CHIKV possui um ciclo de replicação complexo na infecção do hospedeiro, o que torna o seu genoma susceptível a mutações, permitindo uma melhor adaptação no vetor *A. albopictus* (EDWARDS *et al.*, 2007; STRAUSS *et al.*, 1986). Esta adaptação permitiu também um aumento da infectividade do vírus no vetor *A. albopictus*, quando comparado com o seu grau de infectiosidade do *A. aegypti* (THIBOUTOT *et al.*, 2010).

No que se refere à sintomatologia e às suas complicações, o tempo de incubação para o CHIKV é relativamente curto, requerendo apenas 2-6 dias, com sintomas que aparecem geralmente do 4º ao 7º dia após a infecção. A Febre Chikungunya (CHIKF) tende a apresentar-se em duas fases. A primeira fase é aguda, enquanto a segunda fase, experimentada pela maioria dos infectados, é persistente, causando poliartrite incapacitante. Características da fase aguda incluem um início abrupto de febre, artralgia e, em alguns casos, erupção maculopapular. Esta fase provoca uma dor tão intensa muscular e articular que torna o movimento muito difícil o que faz suas vítimas se prostrarem (THIBOUTOT *et al.*, 2010).

Noventa e cinco por cento dos adultos infectados são sintomáticos após a infecção e, destes, a maioria ficou incapacitado por semanas a meses, como

resultado da diminuição da destreza, perda de mobilidade e reação retardada. A fase crônica da CHIKF é caracterizada por poliartralgia que pode durar de semanas a anos além da fase aguda. Foi demonstrado que CHIKV ataca fibroblastos, o que explica o envolvimento dos músculos, articulações, pele e tecidos conjuntivos. O elevado número de terminações nervosas encontradas dentro das articulações e tecidos musculares conectivos pode explicar a dor associada com a CHIKF (THIBOUTOT *et al.*, 2010).

Mais de 50% dos pacientes que sofrem de CHIKF grave possuem mais de 65 anos de idade, e mais de 33% deles morrem. A maioria dos adultos que sofrem da CHIKF grave tem condições médicas subjacentes. O outro grupo que é desproporcionalmente afetado pela CHIKF grave são as crianças. Outras complicações associadas com o CHIKV, da mais comum à menos comum, insuficiência respiratória, descompensação cardiovascular, meningoencefalite, hepatite aguda grave, efeitos cutâneos graves, outros problemas do sistema nervoso central e insuficiência renal (QUEYRIAUX *et al.*, 2008).

Durante os surtos de 2005-2006 nas Ilhas Reunião, foi observado que mães poderiam transmitir o CHIKV à sua descendência no período perinatal (do dia 4 antes do nascimento ao dia 1 após o nascimento), e que isso está associado a um alto grau de morbidade. Por média, no 4º dia de vida, todos os recém-nascidos apresentavam sintomas comuns de CHIKF. Seis recém-nascidos foram confirmados ter contraído o CHIKV e desenvolveram meningoencefalite. Entre as mães que, durante a epidemia da Ilha Reunião, foram infectadas muito antes da transferência, apenas três óbitos fetais foram relatados (RAMFUL *et al.*, 2007).

Outra grande problemática que o vírus trás consigo são as suas semelhanças clínicas e epidemiológicas com o dengue, que fazem com que o diagnóstico do CHIKV seja bastante difícil, levando médicos, muitas vezes, ao diagnóstico incorreto; por conseguinte, a incidência do CHIKV pode, na verdade, ser maior do que o que se acredita atualmente (QUEYRIAUX *et al.*, 2008).

Desta forma, a escolha mais sensata é o teste de diagnóstico. Porém, a quantidade de tempo decorrido desde o início da doença é o parâmetro mais crítico quando se escolhe um teste de diagnóstico. O CHIKV pode ser detectado e isolado por cultura com células de mosquito (C6/36), células *Vero* (de mamífero), ou em ratos. No entanto, este método pode demorar pelo menos uma semana e apenas

alcança uma sensibilidade elevada durante a fase de viremia, que geralmente só dura até 48 horas após a picada. Cinco dias após a infecção, a abordagem de isolamento viral tem uma sensibilidade baixa, mas ainda é o método preferido para a detecção da estirpe CHIKV. A RT-PCR por outro lado é um método mais rápido e mais sensível que pode ser utilizado na primeira semana de início da doença, e é atualmente o método mais sensível para a detecção e quantificação de RNAm viral (SIMON *et al.*, 2008).

A clássica detecção sorológica, por meio de ensaios, tais como ELISA, imunofluorescência, ligação do complemento e inibição da hemaglutinação, constitui a segunda ferramenta de diagnóstico utilizada para o diagnóstico biológico da infecção por CHIKV. Estas técnicas comprovadas são úteis para a detecção de antígeno em mosquitos durante os estudos epidemiológicos, no entanto, a sensibilidade e especificidade destes ensaios têm sido mal caracterizadas. Competência viral ou potencial de infecção viral e transmissão são parâmetros importantes que podem ser quantificados por ELISA, cultura viral, e PCR (THIBOUTOT *et al.*, 2010).

Um estudo realizado por Ng *et al.* (2009) mostraram biomarcadores indicativos de infecção grave por CHIKV. Eles encontraram uma diminuição nos níveis de RANTES e aumento dos níveis de interleucina-6 (IL-6) e interleucina-1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ) que podem ser processado por detecção do CHIKV em pacientes. Couderc *et al.* (2008) demonstraram outra citocina como chave na progressão da infecção por CHIKV. Usando um IFN- $\alpha/\beta$  em modelos animais, eles demonstraram evidência de músculos, articulações e pele como sendo alvos privilegiados do CHIKV, o que é consistente com a patologia humana. Embora Ng *et al.* (2009) tenham concluído que os níveis de RANTES foram de forma significativa suprimidos em pacientes com CHIKF grave, curiosamente, tem sido observado um aumento nos níveis de RANTES na infecção por dengue. Uma vez que os sintomas da CHIKF imitam os da dengue, os resultados obtidos a partir deste estudo sugerem que RANTES pode ser um biomarcador potencial distintivo que diferencia entre estas duas doenças clinicamente semelhantes (COUDERC *et al.*, 2008; NG *et al.*, 2009).

### 3 POSSÍVEIS SOLUÇÕES

Atualmente, não existem tratamentos antivirais aprovados disponíveis para o CHIKV. Assim, a CHIKV é tratada sintomaticamente, geralmente com drogas não esteróides antiinflamatórias ou esteróides, repouso e reposição de fluidos. Movimentos e exercícios leves são pensados para diminuir a rigidez e a artralgia que surge na manhã, mas o exercício pesado pode exacerbar sintomas reumáticos. Os corticosteróides podem ser utilizados em casos de infecção debilitante crônica por CHIKV (THIBOUTOT *et al.*, 2010).

Um estudo mostrou que a produção viral foi drasticamente reduzida em 16 horas pós-infecção, após o tratamento com 100 mM de dec-RVCR-cmk (Decanoil-Arg-Val-Lys-Arg-clorometilcetona), um inibidor que age elevando o pH, no espaço extracelular, e bloqueando a entrada do vírus na célula. É importante notar que o dec-RVCR-cmk ou cloroquina apenas inibem a propagação viral de célula para célula, não a replicação do CHIKV, uma vez que ele tenha entrado na célula (ENSERINK *et al.*, 2008).

No entanto, a maioria concorda que a melhor arma contra o CHIKV é a prevenção. A vacina viva contra CHIKV desenvolvida nos EUA atingiu a fase II de ensaios clínicos envolvendo 59 voluntários saudáveis. Oito por cento dos voluntários experimentaram artralgia transiente, enquanto 98% dos voluntários apresentaram soro conversão. No entanto, as vacinas vivas de CHIKV ainda são questionáveis. Não se pode descartar o risco de uma vacina viva, possivelmente induzindo um reumatismo crônico, um possível gatilho para uma transmissão pelo mosquito ou reversão viral (THIBOUTOT *et al.*, 2010).

Há sempre alguns riscos associados com as vacinas virais vivas atenuadas ou inativadas. Uma maneira de evitar esses problemas em potencial é a construção de uma vacina de DNA baseada no consenso, tendo como ponto forte a capacidade de induzir respostas imunes de reação cruzada contra os três grupos filogenéticos distintos de CHIKV e também podem ser produzidas mais rapidamente do que as vacinas à base de proteínas. Porém, uma consequência da evolução rápida do CHIKV é a dificuldade em construir uma vacina que irá ser capaz de proteger de forma eficaz grandes populações de múltiplas estirpes do vírus (ULMER *et al.*, 1993).

Uma abordagem alternativa recente seria a imunização passiva como um potencial tratamento para a infecção do CHIKV. Usando imunoglobulinas purificadas extraída de pacientes convalescentes por CHIKV, que demonstraram atividade neutralizante eficaz contra a infecção do CHIKV tanto *in vitro* como *in vivo*. Este estudo, assim, estabelece uma abordagem preventiva e terapêutica potencial para combater a infecção do CHIKV, garantindo, assim, que estudos semelhantes, com o CHIKV, tenham importância de se investigar uma vacina baseada em resposta imunitária mediada por células (COUDERC *et al.*, 2009).

Quanto aos vetores, os atuais métodos de controle convencionais para *A. albopictus* dependem principalmente de inseticidas e participação da comunidade. No entanto, há relatos da diminuição da suscetibilidade e o estabelecimento de vetores resistentes aos inseticidas (PONLAWAT *et al.*, 2005). Além disso, inseticidas possuem efeitos negativos sobre insetos não alvos e um impacto toxicológico em seres humanos e ao meio ambiente. Somando a isso, a participação da comunidade em programas para reduzir mecanicamente os criadouros do mosquito é muito difícil de alcançar e sustentar em longo prazo. Por conseguinte, a aplicação de métodos alternativos para controlar os mosquitos é procurada em todo o mundo. Percebe-se que cada espécie de mosquito reserva para si uma estimulação para a escolha de qual indivíduo se alimentar e, por conseguinte infectar. Os mosquitos são estimulados por uma série de fatores quando procuram se alimentar de sangue; inicialmente, eles são atraídos pelo dióxido de carbono que exalamos e também pelo calor que produzimos. A partir dessa aproximação inicial é que o vetor irá responder com a atração efetiva, ou seja, a picada, ou a repulsão (HEALTH CHECK, 2015).

Existem até 400 compostos químicos na pele humana que poderiam desempenhar um papel de atração (ou repulsão) de mosquitos. Muitas dessas substâncias são produzidas por bactérias que vivem em nossa pele e são exalados junto com o suor. Essa mistura varia de pessoa para pessoa e, juntamente com a genética, a dieta e a fisiologia podem explicar a causa da variação substancial da atração e repulsão que cada pessoa promove (LINDSAY *et al.*, 1993).

Uma das mais bem estudadas substâncias contidas no suor também parece ser a chave dessa temática, o ácido láctico. Investigações mostram que o mesmo é uma atraente chave, especialmente de *A. aegypti*. Porém, a dificuldade em estudar os comportamentos dos mosquitos por existir uma diferença de diversos fatores

entre as espécies, muitas vezes enfraquecem a tentativa de decifrar e isolar uma, ou uma mistura de substâncias que ajudará no controle desses vetores (LINDSAY *et al.*, 1993).

Recentemente, evidências tem sido acumuladas mostrando que as infecções de mosquitos pela bactéria *Wolbachia pipientis* podem afetar vários aspectos da biologia de acolhimento, fisiologia, imunidade, ecologia, evolução e reprodução (WERREN *et al.*, 2008). Amplamente presente em insetos, a *W. pipientis* é uma bactéria estritamente intracelular, o que impõe limitações significativas na sua capacidade de dispersão, uma vez que ela só pode ser transmitida verticalmente (de mãe para filho) por meio do ovo da fêmea de mosquito. Como resultado, o sucesso da *W. pipientis* está diretamente ligado à capacidade de reprodução do inseto (BOURTZIS *et al.*, 2014).

A *W. pipientis* pode proteger insetos de patógenos e limitar a sua capacidade de transmiti-los (ITURBE-ORMAEXTE *et al.*, 2011). Este efeito foi observado pela primeira vez em *Drosophilas*, naturalmente infectadas por *W. pipientis*, que foram protegidas contra fungos e patógenos virais (PANTELEEV *et al.*, 2007). Mais tarde, tornou-se evidente que a transferência de *W. pipientis* em um mosquito hospedeiro reduzia a capacidade do mesmo em transmitir uma série de patógenos (KAMBRIS *et al.*, 2009). O fenótipo protetor parece atuar contra uma ampla variedade de agentes patogênicos no contexto de infecções artificiais estáveis, em mosquitos transitoriamente infectados e, em certa medida, em infecções naturais (HUGHES *et al.*, 2011).

Vírus de RNA parecem particularmente suscetíveis ao efeito protetor induzido por *W. pipientis*. Transferências naturais de *W. pipientis* em *A. aegypti* limitaram a capacidade do mosquito ser infectado com os vírus da Dengue, Chikungunya, Oeste do Nilo e os vírus da febre amarela e quando infectados de transmiti-los (WALKER *et al.*, 2011). Inibições de patógenos também ocorrem em mosquitos *A. albopictus* infectados com cepas de *Wolbachia*, tornando-os resistentes ao vírus da dengue e do Chikungunya (BLAGROVE *et al.*, 2012).

Porém, o mecanismo por trás da interferência causada pela *W. pipientis* mediada por patógenos é ainda incerto, e é provável que o mecanismo de ação difira entre os parasitas. Em *A. aegypti* infectados por cepas de *Wolbachia*, há evidências de que a ativação ROS pela via *Toll* limita a infecção por dengue (PAN *et*

*al.*, 2012), enquanto outros especulam que a regulação imunológica alta pode ser uma consequência da recente introdução de *W. pipientis* para esta espécie de mosquito ainda não infectada (RANCES *et al.*, 2012). Outro possível mecanismo por trás da interferência de *W. pipientis* mediada por patógenos é a competição metabólica entre o simbionte e o patógeno. Estudos de imunofluorescência em *A. aegypti* infectados por *W. pipientis* mostraram que a bactéria e o dengue confluem no mesmo tecido, fornecendo evidências indiretas para essa hipótese de competição (BLAGROVE *et al.*, 2012).

Um relatório intrigante também sugere que a infecção por Chikungunya pode diminuir a densidade de *W. pipientis* e afetar a composição da microbiota em mosquitos *A. albopictus* naturalmente infectados (TORTOSA *et al.*, 2008). Isso adiciona peso à hipótese de competição metabólica, tanto os vírus e os micróbios podem estar competindo pela maquinaria celular (TORTOSA *et al.*, 2008).

## CONSIDERAÇÕES FINAIS

Antes da fundamentação de qualquer atitude para o enfrentamento desse vírus, precisamos deixar claro que os fatores que provavelmente facilitaram a emergência recente referente ao CHIKV incluem: 1) a disponibilidade de populações humanas imunologicamente ingênuas em vastas áreas geográficas; 2) O CHIKV tem dependência de mosquitos peridomésticos e antropofílicos como vetores; 3) o próprio aumento de viagens internacionais, e; 4) a adaptação genética do CHIKV a um novo mosquito vetor, o *A. albopictus*.

A partir desses fatores, a visão para o desenvolvimento de estratégias se torna mais objetiva e concreta.

Atualmente, o único método para controlar o CHIKV é reduzir a exposição de pessoas com infecção a vetores de mosquito. Nos ciclos enzoóticos africanos, por exemplo, o controle de vetores perto de *habitats* florestais é um desafio devido à sua natureza remota e extensa. Situação bastante semelhante à do Brasil. Então, o controle da transmissão endêmica/epidêmica é potencialmente mais viável, mas a experiência com o dengue indica que o controle do mosquito *A. aegypti* raramente tem sido alcançado, mesmo em países ricos em recursos. Uma notícia bastante boa em meio a esse tempestuoso labirinto é que a natureza menos endofílica do

segundo vetor do CHIKV, o *A. albopictus*, torna-o mais suscetível a aplicações de pulverização adulticida ao ar livre.

No que se refere à *W. pipientis*, sua capacidade para manipular diversos sistemas funcionais de seus hospedeiros, e particularmente as suas propriedades reprodutivas, levaram à proposta e o desenvolvimento de estratégias baseadas em simbióticos promissores que visam o controle de pragas e vetores de doenças, incluindo espécies de mosquitos. Porém, o estudo e atenção nesse campo devem ser efetivos, já que o mecanismo por trás da interferência causada pela *W. pipientis* mediada por patógenos é ainda incerto, sendo provável que o mecanismo de ação varie entre os parasitas.

Quanto à imunização, por causa dos resultados promissores e da necessidade de uma vacina mais segura, a vacina de consenso de DNA merece uma investigação mais aprofundada. Determinar a longevidade dos efeitos protetores da vacina e a persistência da resposta de anticorpos e IFN-gama poderiam ser o próximo passo da investigação. Estudos de ratos infectados após serem imunizados devem também ser considerados.

Idealmente, o controle do CHIKV poderia ser conseguido através da utilização de uma vacina eficaz e, várias estão em desenvolvimento. Estas incluem todo o vírus inativado, o DNA viral, as partículas semelhantes ao vírus, e as formulações em vetor de adenovírus. Porém, embora estas vacinas não-replicantes ofereçam um elevado grau de segurança, nenhuma induz imunidade rápida ou de longa duração depois de uma dose única, e algumas podem ser bastante caras de produzir. Portanto, tratando-se de uma vacina ideal para locais endêmicos pobres em recursos a melhor escolha seria um produto vivo atenuado.

Quanto aos terapêuticos, tais não existem disponíveis para inibir a replicação do CHIKV durante a infecção humana, para reduzir a viremia ou acelerar a recuperação. As drogas antiinflamatórias são apenas usadas para tratar a artralgia, que é altamente debilitante.

Outro interessante fato que pode também agregar valor às estratégias é a do *A. aegypti* ser atraído pelo ácido láctico, algo que pode agir como um aviso em uma epidemia. Justamente por indicar a precaução da prática de exercício perto de zonas úmidas em determinados horários propícios ao horário que o mosquito tem hábitos de alimentar-se.

Dessa forma, entendível os avanços alcançados e as barreiras impostas, elucidado a potencial da gravidade deste vírus e levando em conta a realidade e o panorama do quadro epidemiológico brasileiro, as estratégias de enfrentamento de uma epidemia na saúde nacional só serão efetivas se os esforços forem estabelecidos e efetivados, numa comunhão de avanço tanto na pesquisa quanto no controle epidemiológico.

## REFERÊNCIAS

ARANKALLE, V. A.; SHRIVASTAVA, S.; CHERIAN, S.; GUNJIKAR, R. S.; WALIMBE, A. M.; JADHAV, S. M.; SUDEEP, A. B. MISHRA AC. *Genetic divergence of Chikungunya viruses in India (1963-2006) with special reference to the 2005-2006 explosive epidemic. J Gen Virol.* 2007; 88(7): 1967-1976.

BOURTZIS, K.; DOBSON, S. L.; XI, Z.; RASGON, J. L.; CALVITTI, M.; MOREIRA, L. A.; BOSSIN, H. C.; MORETTI, R.; BATON, L. A.; HUGHES, G. L.; MAVINGUI, P.; GILLES, J. R.; *Harnessing mosquito-Wolbachia symbiosis for vector and disease control. Acta Trop.* 2014; 132(1): 150-163.

CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION DIVISION OF VECTOR BORNE DISEASES (DVBD). *Information on Aedes albopictus*, 2011. Disponível em: <[http://www.cdc.gov/ncidod/dvbid/arbor/albopic\\_new.htm](http://www.cdc.gov/ncidod/dvbid/arbor/albopic_new.htm)> Acesso em: 28 jan. 2015.

EDWARDS, C. J.; WELCH, S. R.; CHAMBERLAIN, J.; HEWSON, R.; TOLLEY H, CANE, P. A.; LLOYD, G. *Molecular diagnosis and analysis of Chikungunya virus. J Clin Virol.* 2007; 39(1): 271–275.

ENSERINK, M. *Entomology. A mosquito goes global. Science.* 2008; 320(1): 864–866.

EUROPEAN CENTRE FOR DISEASE PREVENTION AND CONTROL (ECDC). *Guidelines for the Surveillance of Invasive Mosquitoes in Europe. Stockholm, ECDC Technical Report, 2012.* Disponível em: <<http://ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/TER-Mosquito-surveillance-guidelines.pdf>> Acesso em: 28 jan. 2015.

FRED, A. J.; TURNER, R. B.; GOUCK, H. K.; BEROZA, M.; SMITH, N. L. *Lactic Acid: A Mosquito Attractant Isolated from Humans. Science.* 1968; 161(3848): 1346-1347.

HUGHES, G. L.; KOGA, R.; XUE, P.; FUKATSU, T.; RASGON, J. L. *Wolbachia infections are virulent and inhibit the human malaria parasite Plasmodium falciparum in Anopheles gambiae. PLoS Pathog.* 2011; 7(1):1002-043.

ITURBE-ORMAEXTE, I.; WALKER, T.; O'NEILL, S. L. *Wolbachia and the biological control of mosquito-borne disease. EMBO Rep.* 2011; 12(1): 508–518.

- JOSSERAN, L.; PAQUET, C.; ZEHGNOUN, A.; CAILLERE, N.; LE TERTRE, A.; SOLET, J. L.; LEDRANS, M. *Chikungunya disease outbreak, Reunion Island. Emerg Infect Dis.* 2006; 12(12):1994-95.
- KAMBRIS, Z.; COOK, P. E.; PHUC, H. K.; SINKINS, S. P. *Immune activation by life-shortening Wolbachia and reduced filarial competence in mosquitoes. Science.* 2009; 326(1): 134–136.
- KILPATRICK, A. M. *Globalization, land use, and the invasion of West Nile virus. Science.* 2011; 334(1): 323–327.
- KNUDSEN, A. B. *Global distribution and continuing spread of Aedes albopictus. Parasitology.* 1995; 37(1): 91–97.
- KUHN, R. J. **Togaviridae: The viruses and their replication.** In: Knipe DM, Howley PM, editors. *Fields' Virology.* 5th Edition. NY, USA: Lippincott, Williams and Wilkins; 2007; 1001–1022.
- LA RUCHE, G.; SOUARÈS, Y.; ARMENGAUD, A.; PELOUX-PETIOT, F.; DELAUNAY, P.; DESPRÈS, P.; LENGLET, A.; JOURDAIN, F.; LEPARC-GOFFART, I.; CHARLET, F.; OLLIER, L.; MANTEY, K.; MOLLET, T.; FOURNIER, J. P.; TORRENTS, R.; LEITMEYER, K.; HILAIRET, P.; ZELLER, H.; VAN BORTEL, W.; DEJOUR-SALAMANCA, D.; GRANDADAM, M.; GASTELLU-ETCHEGORRY, M. *First two autochthonous dengue virus infections in metropolitan France. Euro Surveill.* 2010; 15(1): 196-76.
- NG, L. F.; CHOW, A.; SUN, Y. J.; KWEK, D. J.; LIM, P. L.; DIMATATAC, F.; NG, L. C.; OOI, E. E.; CHOO, K. H.; HER, Z.; KOURILSKY, P.; LEO, Y. S. *IL-1beta, IL-6, and RANTES as biomarkers of Chikungunya severity. PLoS One.* 2009; 4(1): 42-61.
- PAN, X.; ZHOU, G.; WU, J.; BIAN, G.; LU, P.; RAIKHEL, A. S.; XI, Z. *Wolbachia induces reactive oxygen species (ROS)-dependent activation of the Toll pathway to control dengue virus in the mosquito Aedes aegypti. PNAS.* 2012; 109(1): 23–31.
- PANTELEEV, D. I.; GORIACHEVA, I. I.; ANDRIANOV, B. V.; REZNIK, N. L.; LAZEBNYÍ, O. E.; KULIKOV, A. M. *The endosymbiotic bacterium Wolbachia enhances the nonspecific resistance to insect pathogens and alters behavior of Drosophila melanogaster. Genetika.* 2007; 43(1): 1277–80.
- PAUPY, C.; OLLOMO, B.; KAMGANG, B.; MOUTAILLER, S.; ROUSSET, D.; DEMANOU, M.; HERVÉ, J. P.; LEROY, E.; SIMARD, F. *Comparative Role of Aedes albopictus and Aedes aegypti in the Emergence of Dengue and Chikungunya in Central Africa. Vector Borne Zoonotic Dis.* 2010; 10(1): 259–266.
- PONLAWAT, A.; SCOTT, J. G.; HARRINGTON, L. C. *Insecticide susceptibility of Aedes aegypti and Aedes albopictus across Thailand. J Med Entomol.* 2005; 42(1): 821–825.

- RAMFUL, D.; CARBONNIER, M.; PASQUET, M.; BOUHMANI, B.; GHAZOUANI, J.; NOORMAHOMED, T.; BEULLIER, G.; ATTALI, T.; SAMPERIZ, S.; FOURMAINTRAUX, A.; ALESSANDRI, J. L. *Mother-to-child transmission of Chikungunya virus infection. **Pediatr Infect Dis J.** 2007; 26(1): 811–815.*
- RANCES, E.; YE, Y. H.; WOOLFIT, M.; MCGRAW, E. A.; O'NEILL, S. L. *The relative importance of innate immune priming in Wolbachia-mediated dengue interference. **PLoS Pathog.** 2012; 8(1): 10025-48.*
- ROMI, R.; SEVERINI, F.; TOMA, L. *Cold acclimation and overwintering of female Aedes albopictus in Roma. **J Am Mosq Control Assoc.** 2006; 22(1): 149–51.*
- SPRENGER, D.; WUITHIRANYAGOO, T. *The discovery and distribution of Aedes albopictus in Harris County, Texas. **J Am Mosq Control Assoc.** 1986; 2(1): 217–219.*
- STRAUSS, E. G. S. J. *Structure and replication of the alphavirus genome. New York: Plenum Press. 1986; 5–90.*
- THIBOUTOT, M. M.; KANNAN, S.; KAWALEKAR, O. U.; SHEDLOCK, D. J.; KHAN, A. S.; SARANGAN, G.; SRIKANTH, P.; WEINER, D. B.; MUTHUMANI, K. *Chikungunya: a potentially emerging epidemic? **PLoS Negl Trop Dis.** 2010; 4(4): 623-25.*
- TORTOSA, M.; YAKELIS, N. A.; ROUSH, W. R. *Total synthesis of +-superstolide A. **J Am Chem Soc.** 2008; 130(1): 2722–23.*
- ULMER, J. B.; DONNELLY, J. J.; PARKER, S. E.; RHODES, G. H.; FELGNER, P. L.; DWARKI, V. J.; GROMKOWSKI, S. H.; DECK, R. R.; DEWITT, C. M.; FRIEDMAN, A. *Heterologous protection against influenza by injection of DNA encoding a viral protein. **Science.** 1993; 259(1): 1745–49.*
- VEGA-RUA, A.; ZOUACHE, K.; CARO, V.; DIANCOURT, L.; DELAUNAY, P.; GRANDADAM, M.; FAILLOUX, A. B. *High efficiency of temperate Aedes albopictus to transmit chikungunya and dengue viruses in the Southeast of France. **PLoS One.** 2013; 8(1): 597-616.*
- WALKER, T.; JOHNSON, P. H.; MOREIRA, L. A.; ITURBE-ORMAETXE, I.; FRENTIU, F. D.; MCMENIMAN, C. J.; LEONG, Y. S.; DONG, Y.; AXFORD, J.; KRIESNER, P.; LLOYD, A. L.; RITCHIE, S. A.; O'NEILL, S. L.; HOFFMANN, A. A. *The Wolbachia strain blocks dengue and invades caged Aedes aegypti populations. **Nature.** 2011; 476(1): 450–53.*
- WERREN, J. H.; BALDO, L.; CLARK, M. E. *Wolbachia: master manipulators of invertebrate biology. **Nat Rev Microbiol.** 2008; 6(1): 741–751.*