


Fundação Oswaldo Cruz  
Centro de Pesquisas Aggeu Magalhães  
Departamento de Saúde Coletiva



# *A Determinação Social da Microcefalia e o Saneamento*

*Workshop Internacional ABCDE do Zika*

*Recife, 02.03.2016*

*André Monteiro Costa*

*[andremc@cpqam.fiocruz.br](mailto:andremc@cpqam.fiocruz.br)*

## *A determinação social da saúde*

- *Há uma centralidade, quase exclusividade, na abordagem da microcefalia na dimensão biológica. Por quê?*
- *Por que o Brasil? Por que o Nordeste? Por que Pernambuco?*
- *Por que o veneno como principal solução?*
- *As respostas a essas perguntas estão apenas na dimensão biológica?*
- *Onde está a dimensão social na determinação da microcefalia?*



## *Iniquidade?*



## A reprodução social e a complexidade

- *Arquitetura da complexidade (H.Simon, 1979)*
- *A reprodução social e a saúde (Samaja, J., 2009)*

*Reprodução social*

...

*Ambiente*

*Políticas Públ.*

*Tecno-econômica*

*Comunidade*

*Reprodução biológica*

*Indivíduo*

*Órgão*

*Tecido*

*Célula*

*Molécula*

*Átomo*

...



## A reprodução social e a complexidade

Extrapolação do nível biológico para o nível social e do nível social para o nível biológico



Reduccionismo

Reprodução social

Reprodução biológica

- ...
- Ambiente
- Políticas Públ.
- Tecno-econômica
- Comunidade
- Indivíduo
- Órgão
- Tecido
- Célula
- Molécula
- Átomo
- ...

➤ Compreender os processos sociais que determinam as condições de saúde (Breilh, 2013)

## *A reprodução social e a complexidade*

...

*Ambiente*

*Políticas Públicas*

*Tecno-econômica*

*Comunidade*

*Reprodução social*

- *Nesse nível de complexidade emergem:*
  - *cultura*
  - *organização social*
  - *modelos tecno-econômicos*
  - *políticas públicas como expressão da ação do Estado*
  - *Ambiente como contexto mais amplo*



## A reprodução social e as políticas públicas

### Políticas Públicas

- Pol. Urbanas
- Habitação
- Saneamento
- Saúde

### Contexto da microcefalia / zika

- Pobreza/Extrema pobreza
- Habitações insalubres
- Urbanização precária
- Saneamento inadequado



### Iniquidade urbana

Infraestrutura e serviços precários em áreas de pobreza/extrema pobreza

## Em que famílias nascem os bebês com microcefalia?

- Em PE 97% bebês com microcefalia nasceram em hospitais do SUS (SES/PE)
- 77% das mães de bebês com microcefalia em Pernambuco estão na linha de extrema pobreza
  - Vivem em situações precárias.
    - Locais sem saneamento básico e onde o fornecimento de água é escasso.
    - O esgoto escorre a céu aberto
    - O fornecimento de água é precário  
(Secretaria de Desenvolvimento Social, Criança e Juventude/PE (24.02.2016))



## Como são e vivem as famílias com bebês com microcefalia?

1. Como é a casa? De que material? Há quintal?
2. Como é o entorno da casa?
3. Há conexão com a rede de água?
4. Há intermitência no abastecimento?
5. Há cisterna inferior, bombeamento e caixa de água superiores?
6. Como é feita a reservação de água no domicílio quando do racionamento?
7. Há conexão com a rede de esgotos?
8. Há fossas sépticas na casa ou na vizinhança?
9. Como é a coleta do lixo?
10. Há terrenos baldios próximos?
11. Há redes galerias de drenagem, canaletas, canais?
12. Como é a limpeza dessa drenagem?
13. Como é a urbanização do entorno dessa casa?
14. Carros/caminhões de serviços públicos acessam essa casa?
15. Em que periodicidade é feita a limpeza da fossa? Qual o nível de educação, de renda? etc.

## Racionamento de água - Pernambuco

<i>Situação abastecimento de água - Pernambuco, dez/2015</i>	
<i>Pernambuco</i>	<ul style="list-style-type: none"><li>• 126/184 cidades em situação de emergência</li><li>• 26 em colapso</li></ul>
<i>Recife- alguns bairros</i>	<i>04 dias sem/12h com</i>
<i>Jaboatão Guararapes -alguns bairros</i>	<i>08 dias sem / 01 dia com</i>
<i>Agreste</i>	<i>15 cidades - 20 dias sem / 3 dias com</i>
<i>Santa Cruz Capibaribe</i>	<i>28 dias sem / 02 dias com</i>



Fundação Oswaldo Cruz  
Centro de Pesquisas Aggeu Magalhães  
Departamento de Saúde Coletiva

# A construção social do espaço urbano - Recife





## Racionamento de água - Recife





Fundação Oswaldo Cruz  
Centro de Pesquisas Aggeu Magalhães  
Departamento de Saúde Coletiva

## Colapso no abastecimento de água -

Itapetim/PE



57/1000 casos  
notificados de  
microcefalia

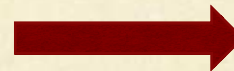




## *Culpabilização da vítima*

➤ *Por quê não há nenhuma ação pública, nos três níveis de governo, relativas às condições que propiciam a proliferação do Aedes?*

- *“A culpa é do mosquito”*
  - *Destituição de responsabilidade do Estado, este como vítima de ataque*
- *“O veneno é a única solução”*



### *Reduccionismo:*

- *Solução apenas no nível biológico para um problema também social*



*“Foram 25 anos de descaso, de medidas erradas. A solução básica sempre foi saneamento. Não adianta botar exército de agentes nas ruas se as casas continuam sem água encanada.*

*Está provado há mais de 10 anos que o fumacê não funciona. Quando o carro passa as pessoas fecham as portas e é dentro das residências que se encontram os vetores”*

*(André Furtado apud ALMEIDA,  
2015:Cidades, p1)*

## *Algumas proposições iniciais*

### *Longo prazo*

- *Rever o modelo de desenvolvimento*
- *Políticas urbanas integradas*
- *Rever e articular as políticas de saúde (Viep, VSA, Visa, Funasa) e destas com demais políticas públicas*



## *Algumas proposições iniciais*

### *Curto e Médio prazo*

- *Centrar o foco da ação na eliminação do criadouro.*
- *Priorizar investimentos em melhoria da gestão dos serviços de saneamento, com foco na redução do racionamento do abastecimento e limpeza urbana*
- *Priorizar investimentos em melhoria da gestão dos serviços de saneamento, com foco na redução do racionamento*
- *Equidade no racionamento nas áreas vulneráveis*
- *Mutirão de limpeza urbana nas áreas mais afetadas*
- *Equidade na limpeza nas áreas vulneráveis*
- *Vigilância da água para consumo humano, decorrente da aplicação dos inseticidas para controle do *Aedes aegypti**

## *Desculpabilizando as vítimas*

*Levar à consciência os mecanismos que tornam a vida dolorosa, inviável até, não é neutralizá-los; explicar as contradições não é resolvê-las.*

*Mas, não se pode anular o efeito que ela pode exercer ao permitir aos que sofrem que descubram a possibilidade de atribuir seu sofrimento a causas sociais e assim se sentirem desculpados; e*

*fazendo conhecer amplamente a origem social, coletivamente oculta, da infelicidade sob todas as suas formas, inclusive as mais íntimas e as mais secretas.*

*BOURDIEU, Pierre*




ALMEIDA, V. *É hora de água nas torneiras. Recife, Diário de Pernambuco, Saúde em Cidades, p. 1, 19.12.2015.*

BREILH, J. *La determinación social de la salud como herramienta de transformación hacia una nueva salud pública (salud colectiva). Rev. Fac. Nac. Salud Pública Vol. 31 (supl 1) 2013, pp.12-27.*

SAMAJA, J. *Epistemología de la salud: reproducción social, subjetividad y transdisciplina. Buenos Aires, Lugar Editorial, 2009*

SECRETARIA DE DESENVOLVIMENTO SOCIAL, CRIANÇA E JUVENTUDE/PE. *77% das famílias de bebês com microcefalia vivem abaixo da linha da pobreza*  
[http://tvjornal.ne10.uol.com.br/noticia/ultimas/2016/02/24/77\\_porcento-das-familias-de-bebes-com-microcefalia-vivem-abaixo-da-linha-da-pobreza-23147.php](http://tvjornal.ne10.uol.com.br/noticia/ultimas/2016/02/24/77_porcento-das-familias-de-bebes-com-microcefalia-vivem-abaixo-da-linha-da-pobreza-23147.php). Acessado em 26.02.2016

SIMON, H. *La ciencia de lo artificial. ATE. Barcelona, 1979.*



*andré monteiro costa*  
*andremc@cpqam.fiocruz.br*



# Epidemiology of Microcephaly in Brazil

Workshop  
March, 2016

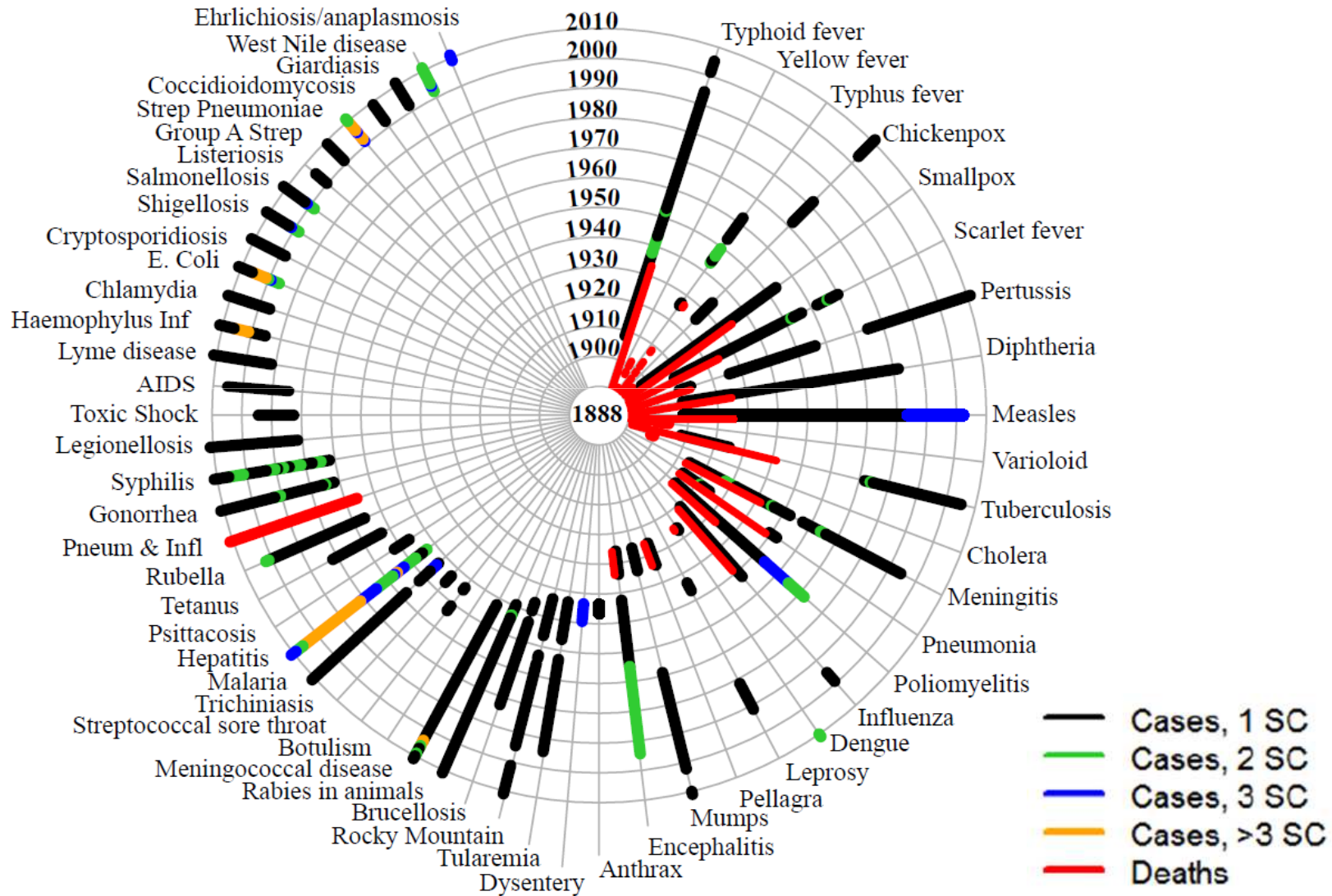


## **A new congenital syndrome? Zika virus infection?**

- Clusters of new phenotype of neonatal syndrome
- Timeline
- Microcephaly
  - Causality, Correlation vs Coincidence
- Ongoing studies
  - Case control
  - Cohort studies



# History of disease reporting in the US



# The New York Times

SUNDAY, FEBRUARY 7, 2016

Washington Edition  
After, doubt and confusion will  
be cleared, shortly after Jan. 10, the  
country is set to have a new presi-  
dent in the afternoon. High-  
level weather maps appear on Page 3.

ers Was  
to Accept  
Problems  
Initially Saw  
servative Plot

STEVE EDER  
DAVE PHILIPPS  
were reports of secret  
to hide long delays  
blame-blowers said as  
veterans had died  
appointments. And  
was demanding an-

mounting evidence of  
the Department of Veter-  
ans. Senator Bernie  
was the chairman of  
Veterans Affairs Com-  
mittee, regarded the  
as overblown, and as  
conservatives to weak-  
en country's largest so-  
cial institutions.  
right now, as we  
scooped effort to un-  
der V.A., Mr. Sanders  
2014, two weeks after  
was picked up by na-  
tional organizations. "You  
out there now — Koch  
and others — who want  
to change the nature of  
it, either make major  
changes in these institutions, or  
away with them."

scandal deepened: The  
of veterans affairs re-  
ports showed major  
failures of V.A. hospi-  
tals. An Obama administra-  
tion revealed "significant  
systemic leadership  
failures in the hospital system."  
Sanders eventually  
resigned, becoming critic  
agency and ultimately  
a Senator John Mc-  
Carthy, an Arizona Republican,  
disputed to draft a bi-  
lateral on Page 17



PHOTOGRAPH BY THE NEW YORK TIMES  
up during a debate  
from his rivals.

## Medical Mystery With a Global Reach



An *Aedes aegypti* mosquito, the carrier of Zika virus, which has island-hopped for years eastward across the Pacific.

### Search to Explain Birth Defects in Brazil Led to Zika Virus

This article is by Donald G. McNeil Jr., Simon Romero and Sabrina Torres.

Something strange was happening last August in the maternity wards of Recife, a seaside city perched on Brazil's east-  
ernmost tip, when the country jolted into the Atlantic.  
"Doctors, pediatricians, semaphores, they started finding this thing we never had seen," said Dr. Celina M. Turchi, an infectious diseases researcher at the Oswaldo Cruz Foundation, a prominent scientific institution in Brazil.

"Children with normal faces up to the eyebrows, and then you have an enormous and very strange head," she recalled, referring to the condition known as microcephaly. "The doctors were saying, 'Well, it was here today' and, 'Oh, that's strange, because I saw that.'"  
Adults from their dramatic appearance, many of the babies showed health.

"They said," Dr. Turchi said, "they looked well. They just didn't seem to be it."  
Doctors were stumped.

They did not know it then, but they were seeing the first wave of a hurly-burly wave. A little-known

pathogen — the Zika virus, carried by mosquitoes — had been circulating in Brazil for at least a year. It would later become the chief suspect in the hunt to work out what had happened in those newborns.

Since then, those tiny babies have led the World Health Organization to declare a public health emergency. They have prompted warnings to pregnant women in several countries where the virus is circulating, even to refrain from unprotected



A Brazilian soldier inspected a water cask in a yard looking for mosquito larvae in Recife, where doctors saw a startling increase in birth defects.

sex with men who have visited those countries, following a report of sexual transmission of the virus in Dallas last week.

They have led health ministers of five countries to say something as unlikely as that rain had ever caused a baby: Women, please delay having children.

The virus now threatens the economies of fragile nations and the 2016 Summer Olympics in Rio de Janeiro. It has opened a new front in the debate in heavily Roman Catholic countries about a woman's right to birth control and abortion.

And the children stricken with microcephaly, or abnormally small heads, have doctors everywhere asking: What is this virus? How could it have been around for almost 70 years without us realizing its power? What do we tell our patients about a bug that can hide in a mosquito's proboscis and a man's semen, even in human saliva or urine? What do we tell young women who ask if their unborn babies are safe?

"This epidemic is an unfolding story," said Dr. Anthony S. Fauci, director of the National Institutes of Health.

Continued on Page 16

Medical mystery with a global reach ...  
Search to Explain Birth Defects in Brazil Led to Zika Virus

<http://www.nytimes.com/2016/02/07/health/zika-virus-brazil-how-it-spread-explained.html? r=0>



# Primary Microcephaly-causes

## Causes

Genetic

Environmental

Toxic exposures

Foetal alcohol syndrome

Radiation

Clinical/**Infections**

**TORCH** Infections:

**T**oxoplasmosis,

**O**ther (Syphilis, Varicella-zoster,  
Parvovirus B19),

**R**ubella,

**C**ytomegalovirus (CMV), and

**H**erpes infections.



Calcifications  
suggest infectious  
origin



# Microcephaly

## Definition

- Reduced head circumference of  $<32$  cm
- Morphological abnormalities

## Known Causes

Genetic

Toxic-Metabolic

Including Fetal Alcohol  
Syndrome

Environmental

Infectious



## Congenital infection?

- Cerebral abnormalities (dysgenesis, calcifications)
- High number of microcephaly cases within few weeks/short time
- Geographical spread
- Cluster

≠ transmission mechanisms of ToRCHeS (Toxoplasmosis, Rubeola, CMV, Herpes, Syphilis)

## Arboviruses?

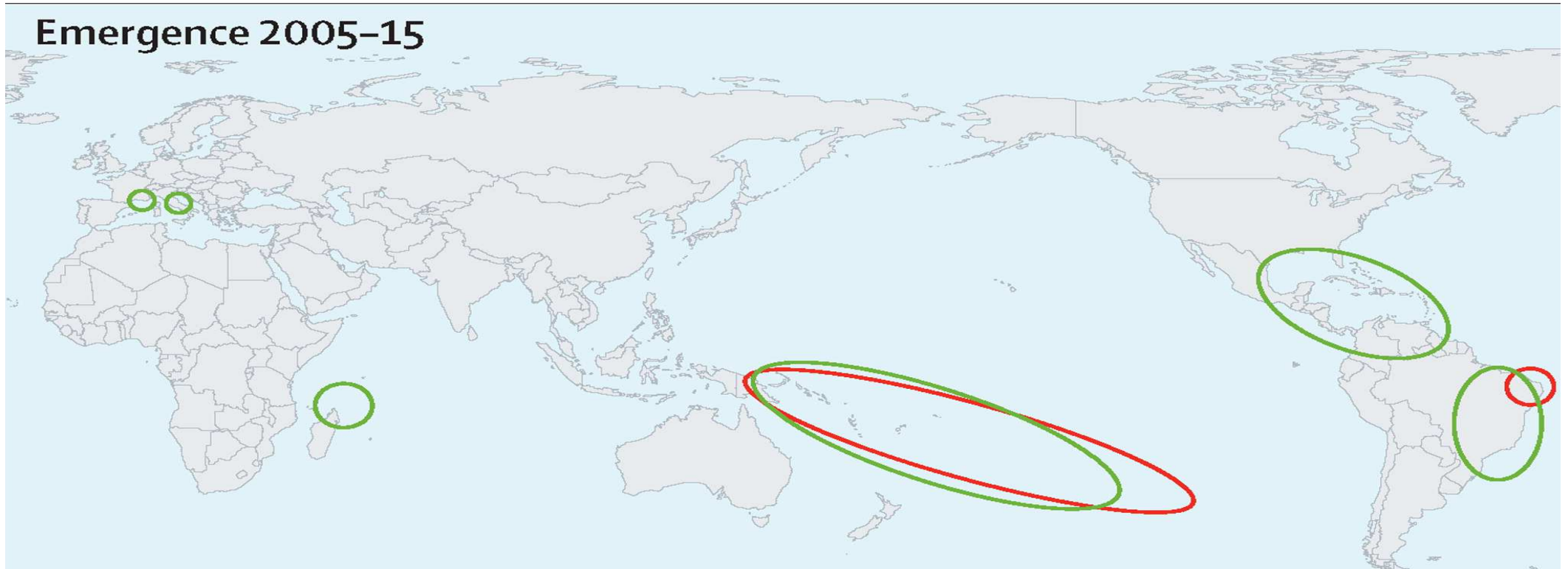
- Dengue
- Chikungunya
- Zika???

Perinatal transmission → neonatal infection?



1947	Zika virus isolated in a Rhesus monkey at Zika forest in Uganda. Arbovirus - Flavivirus family.
1952	First human case of Zika
1960	Sporadic human cases in Asia and Africa
2007	First outbreak in Micronesia/ Pacific, with Exanthema, conjunctivitis and arthralgia
2013-14	Outbreaks in French Polynesia, associated with cases of Guillan Barré syndrome

# Zika virus: following Dengue and Chikungunya?

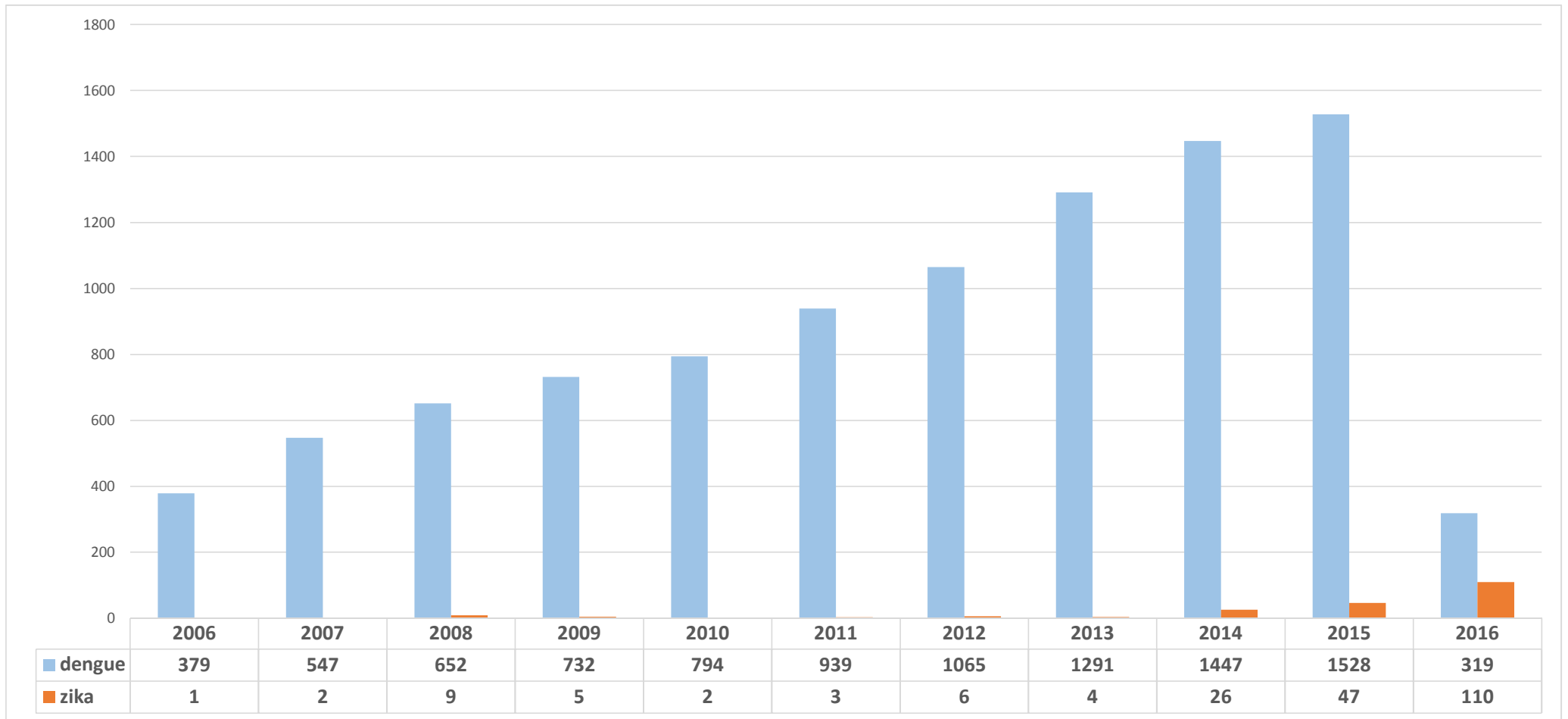


*The Lancet*. Volume 386, Issue 9990, Pages 243-244 (July 2015)

DOI: 10.1016/S0140-6736(15)61273-9



# Pubmed: 'Dengue' vs 'Zika' (past 10 yrs)



REVIEW **OPEN**

# Global research priorities for infections that affect the nervous system

Chandy C. John<sup>1</sup>, H el ene Carabin<sup>2</sup>, Silvia M. Montano<sup>3</sup>, Paul Bangirana<sup>4</sup>, Joseph R. Zunt<sup>5</sup> & Phillip K. Peterson<sup>6</sup>

[Nature](#). 2015 Nov 19;527(7578):S178-86. doi: 10.1038/nature16033



# Timeline – microcephaly in live births in Metropolitan Recife, 2015



<sup>1</sup> Health Secretary of Pernambuco State

<sup>2</sup> Health Surveillance Secretary of the Ministry of Health

<sup>3</sup> Pan-American Health Organization (PAHO)

# Rapid communication

**Evidence of perinatal transmission of Zika virus, French Polynesia, December 2013 and February 2014**

➤ **3 mothers with their children RT-PCR positive**

[www.eurosurveillance.org](http://www.eurosurveillance.org)

Article published: 3 April 2014, Besnard et al



# Evidence

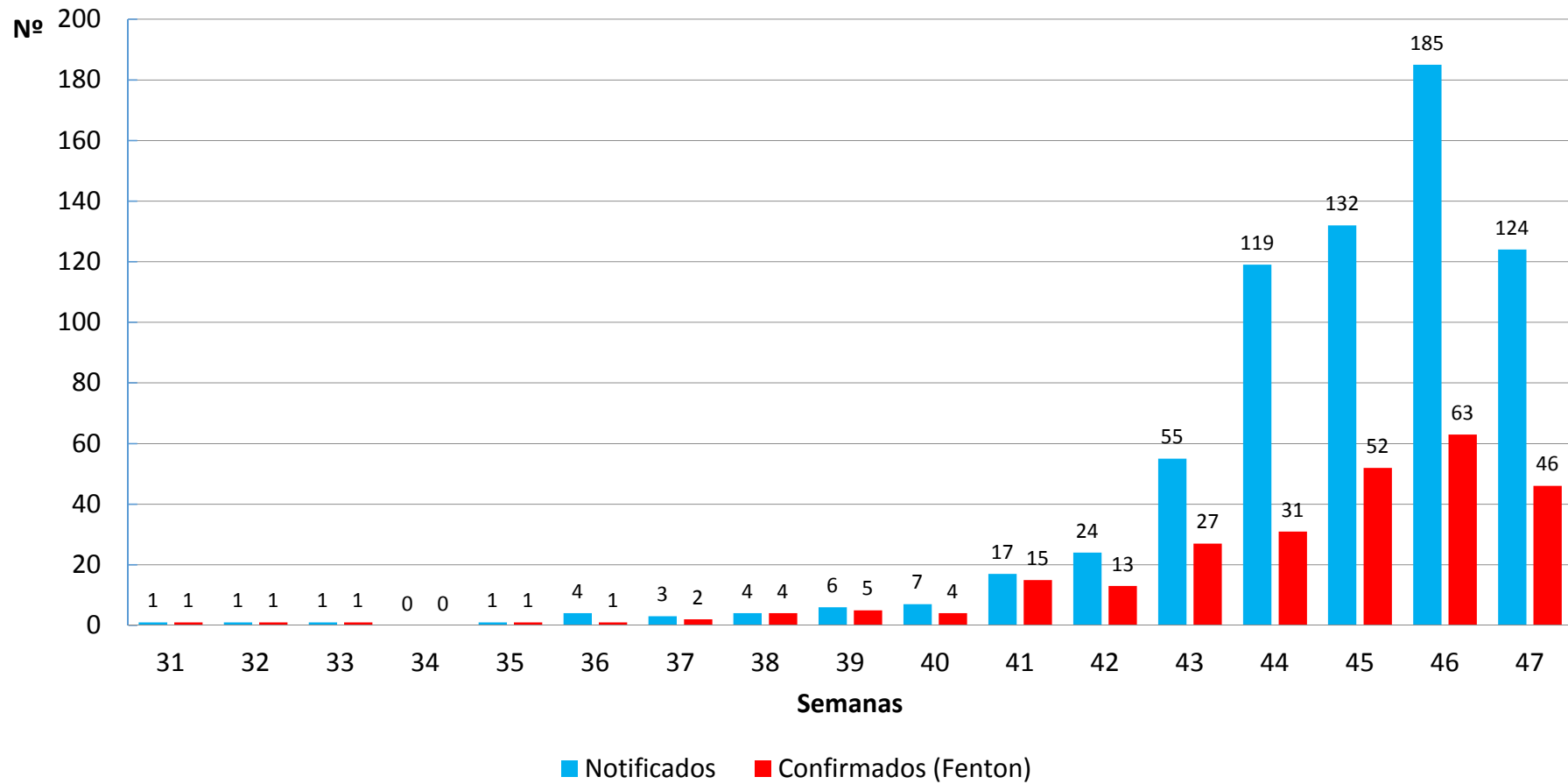
- Increase in occurrence of suspected cases of infectious microcephaly
- Period of major Zika circulation in the North-East corresponded to first gestational months of the women
- Nervous system alteration of the children, compatible with infectious disease
- Neurotropism of Zika virus and other Flaviviruses in literature
- Virus detection in amniotic fluid of pregnant women and one still birth

# Distribution of notifications of suspected cases of microcephaly in Brazil - Feb 13, 2016



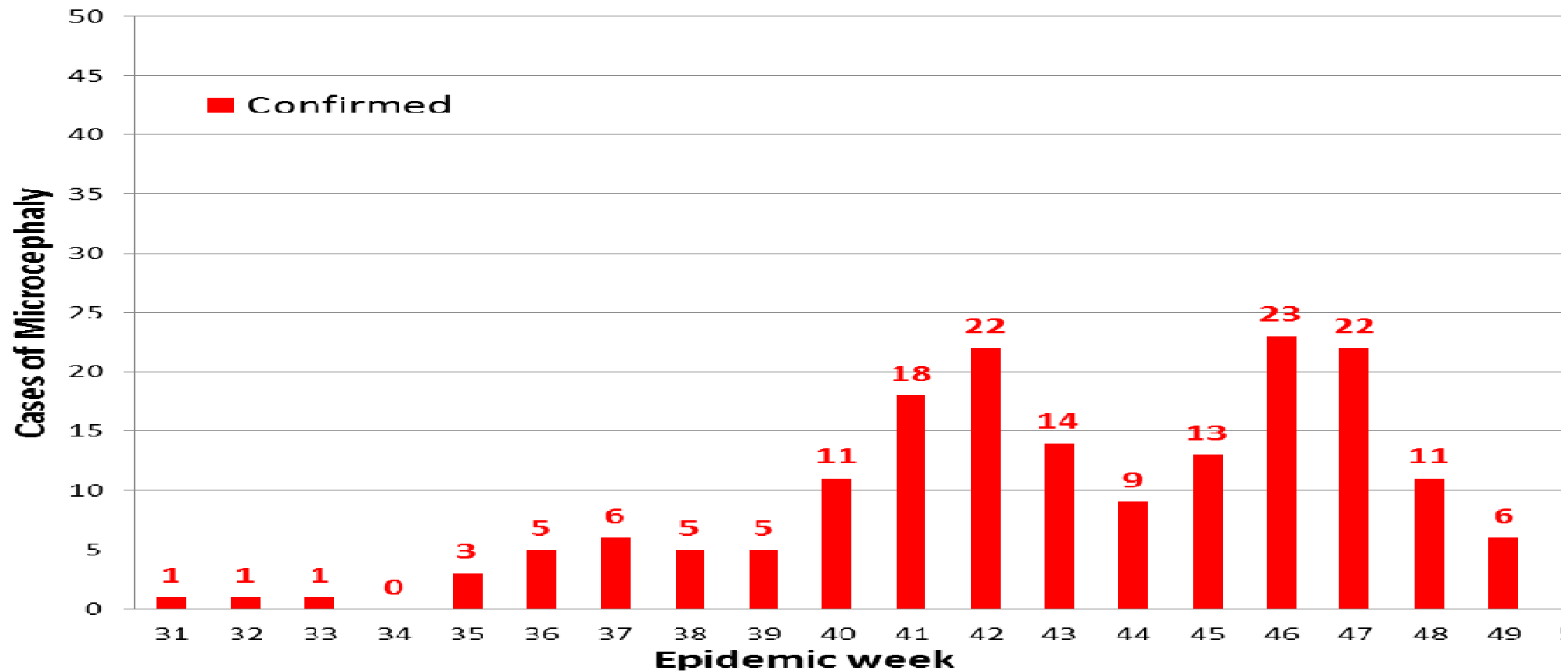
By The New York Times | Source: Brazil's Ministry of Health

# Microcephaly in live births – Pernambuco State, 1/08/2015 - 12/12/2015

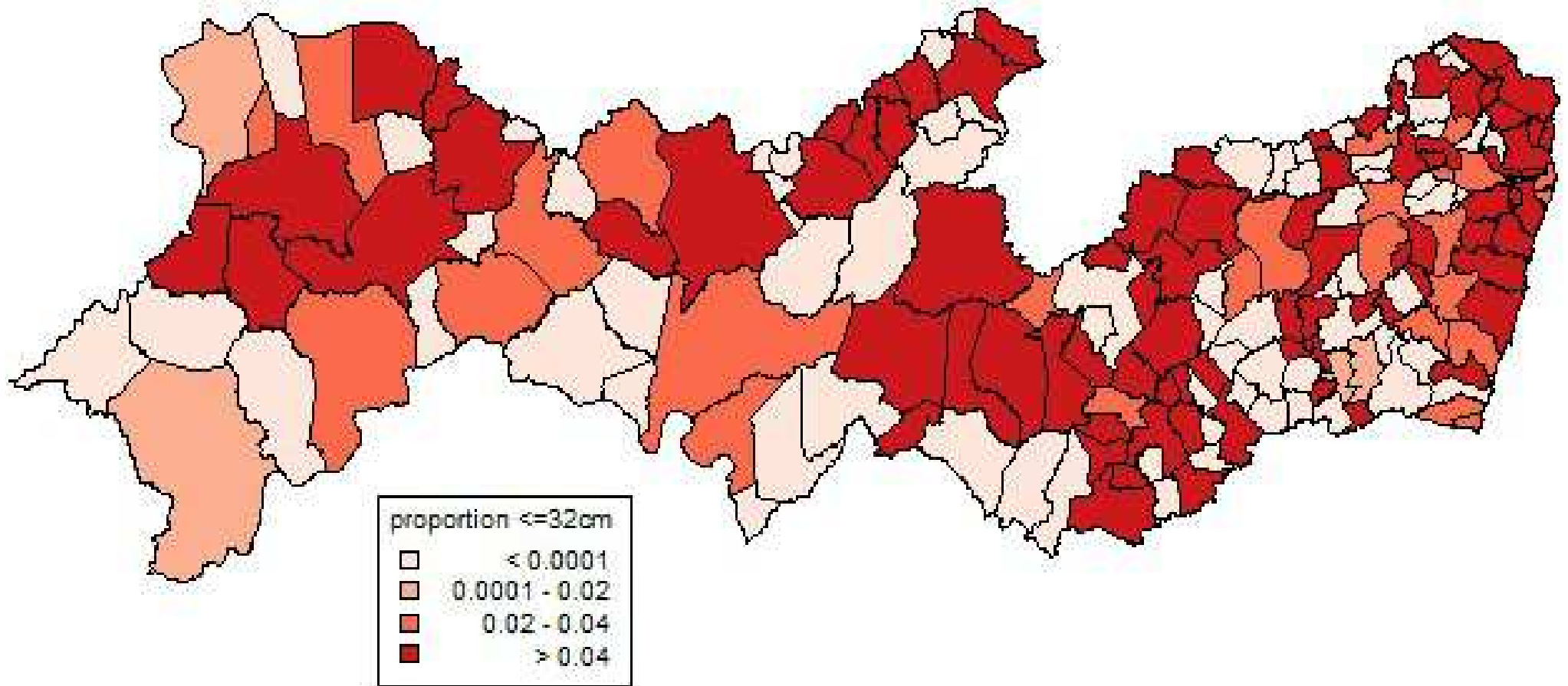




# Microcephaly in live births – Pernambuco State, 1/08/2015 – 12/12/2015



# Spatial distribution of suspected microcephaly in Pernambuco State, November 2015





## Letter to the editor

**Zika and microcephaly: causation, correlation, or coincidence?**

- ZIKV neurotropism:
    - ZIKV crosses blood-brain barrier - intraperitoneally injected mice: Dick, 1952
    - Progression of disease in directly infected mice brains: Bell, 1972
  - ZIKV cell pathomechanism - autophagy:
    - Autophagy: cell-protective mechanism against unwanted material, but:
    - ZIKV “hijacks” for viral replication → “Virus factories” intracytoplasmic inclusions
  - Pathogenesis of microcephaly – centrosomes:
    - Abnormal function & amplification of centrosomes (mitosis, regulatory functions, vesicle trafficking): Thornton, 2009; Marthiens, 2013
- Microcephaly in fetal ZIKV infection due to ?link autophagy & centromes



# Research

## Projects by Microcephaly Epidemic Research Group (MERG)



**Case series**



**Case-control**



**Cohort**



**Pregnant  
women  
with rash**



**Neonates with  
congenital  
abnormalities**

## Publications of MERG – online shortly

Microcephaly in Pernambuco State – Epidemiological characteristics and evaluation of diagnostic criteria	Cadernos de Saude Publica (Reports in Public Health), 2016 (accepted)
Initial Description of the Presumed Congenital Zika Syndrome.	American Journal of Public Health, 2016 (in press)
Head computed tomography findings in infants with congenital microcephaly due to prenatal Zika virus infection	Submitted 2016 (under review)
The epidemic of Microcephaly in Brazil: description of 104 cases, 2016.	Submitted, 2016 (under review)

# Acknowledgments

## MERG Team

### Institutions:

Centro de Pesquisas *Aggeu* Magalhães  
(Fiocruz Pernambuco)  
Universidade Federal de Pernambuco, Recife  
(UFPE)  
Universidade de Pernambuco (UPE), Recife  
State Secretariat of Health, Pernambuco  
Mother-Child Institute Pernambuco (IMIP) and  
other state and municipal hospitals  
Ministry of Health, Brazil  
Pan-American Health Organization, Brazil  
PAHO, Washington  
Epidemiology and Population Health, London  
School of Hygiene & Tropical Medicine,  
London



## MERG Protocols (other publications & updates soon...)

<http://scf.cpqam.fiocruz.br/merg/index.php/documentos/3-protocolos>

scf.cpqam.fiocruz.br/merg/index.php/documentos/3-protocolos

Most Visited Getting Started Google Scholar Welcome to BMJ Best Society and Ethics | W... http://www.wellcome...

MERG  
Grupo de Pesquisa da  
Epidemia de Microcefalia

Home Notícias Documentos Publicações Grupos de pesquisa Fale conosco

You are here: Home > Documentos > Protocolos

Protocolos

- PROJETO DE PESQUISA - COORTE DE GESTANTES COM EXANTEMA NO ESTADO DE PERNAMBUCO
- PROJETO DE PESQUISA - COORTE CLÍNICA DE CRIANÇAS COM MICROCEFALIA EM PERNAMBUCO
- PROJETO DE PESQUISA - INVESTIGAÇÃO DOS CASOS DE MICROCEFALIA: ESTUDO CASO-CONTROLE

© 2016 MERG - Grupo de Pesquisa da Epidemia de Microcefalia Back to Top





# References

Tetro JA. Zika and microcephaly: causation, correlation, or coincidence? *Microbes and Infection*, Institut Pasteur, 2016, p 1-2.

McNEIL Jr. DG et al. Short Answers to Hard Questions About Zika Virus. *New York Times*, updated February 24, 2016, accessed online on 27/02/2016 under

<http://www.nytimes.com/interactive/2016/health/what-is-zika-virus.html? r=0>

**A, B, C, D, E do Virus Zika**  
**Fundação Oswaldo Cruz**  
**Centro de Pesquisa Aggeu Magalhães**

**Research Resources of the U.S.  
National Institutes of Health**  
**in Addressing Zika Virus**  
**Disease and Microcephaly**

**David M. Morens, M.D.**  
**Senior Advisor to the Director**  
**National Institute of Allergy and**  
**Infectious Diseases**  
**National Institutes of Health**



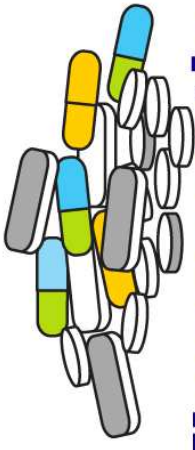
National Institute of  
Allergy and  
Infectious Diseases



# **NIAD Biomedical Research Response**

---

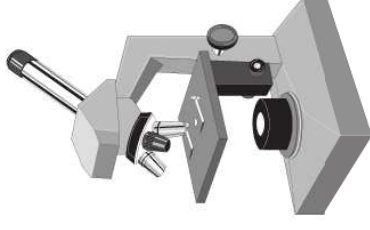
- **Epidemiology and Natural History**
- **Basic Research**
- **Research on Vector Control**
- **Diagnostics**
- **Countermeasures: Vaccines and Therapeutics**



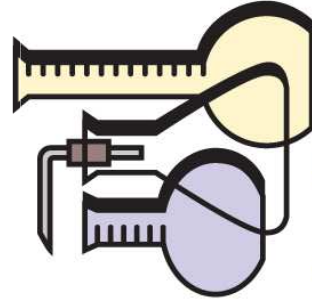
**Therapeutics**



**Vaccines**



**Diagnostics**



**Basic Research**



**Clinical Research**



**Resources for  
Researchers/  
Industry to  
Advance  
Product  
Development**

**NIH  
Countermeasure  
Research and  
Development**

# **Biomedical Research Response: Epidemiology and Natural History**

---

- **Epidemiology and natural history**
  - **Symptomatic vs. asymptomatic**
  - **Frequency of sequelae**
- **Pathogenesis of microcephaly**

# EPIDEMIOLOGICAL STUDIES

## EPIDEMIOLOGIC STUDIES

- 8 Clinical Trial sites in Brasil (NICHD)
- Prospective study in Brasil (Yale)
- Natural history population study in Nicaragua (UC Berkeley)
- Natural history population study in Brasil (U Alabama; UC Berkeley)
- Planned prospective maternal study (NICHD)

## EPIDEMIOLOGIC STUDIES

- Transfusion recipient study (NHLBI)
- Zika pathogenesis in pregnant primates (U Wisconsin)
- Mouse model on Zika intrauterine infection (Utah State)
- Plan for Zika in Pregnancy clinical network in region; multiple sites (NIAID/NICHD)
- Mouse model (Wash U; CDC)



# **Biomedical Research Response: Diagnostics**

---

- **CDC – Diagnostic and Reference Laboratory  
in Arbovirus Diseases Branch**
- **RT-PCR assay for Zika, Dengue and  
Chikungunya**
- **Antibody assay for acute infection that will not  
cross-react with other flaviviruses**

# **Biomedical Research Response: Vector Control**

---

- **Vector competence: Ability of mosquitoes other than *Aedes aegypti* to carry and transmit Zika virus**
- **Novel insecticides**
- **Novel vector control methods**

# DIAGNOSTICS/VECTOR CONTROL

## Zika Diagnostics

- ELISA Development (LVD)
- Improved Nt Assay (LVD)
- Improved PCR probes (LID)
- Multiplex RT PCR  
(Columbia; UC Berkeley; MIT)
- New rapid gene coding (Columbia)
- Generation of Zika MAbs (Wash U; CDC)

## Vector Control

- Wolbachia studies (corporate)
- vector competence/insecticide resistance (Yale)
- Insecticide/repellant research (UC Riverside)
- Larvacide-treated adult male mosquitoes  
(corporate)

# **Biomedical Research Response: Countermeasures – Therapeutics**

---

- **Developed *in vitro* antiviral screening assay**
- **Testing compounds with known activity  
against other flaviviruses**
- **Broad screening of compounds without  
known anti-flavivirus activity**
- **“Targeted” antiviral approach – similar to HIV  
and Hepatitis C**



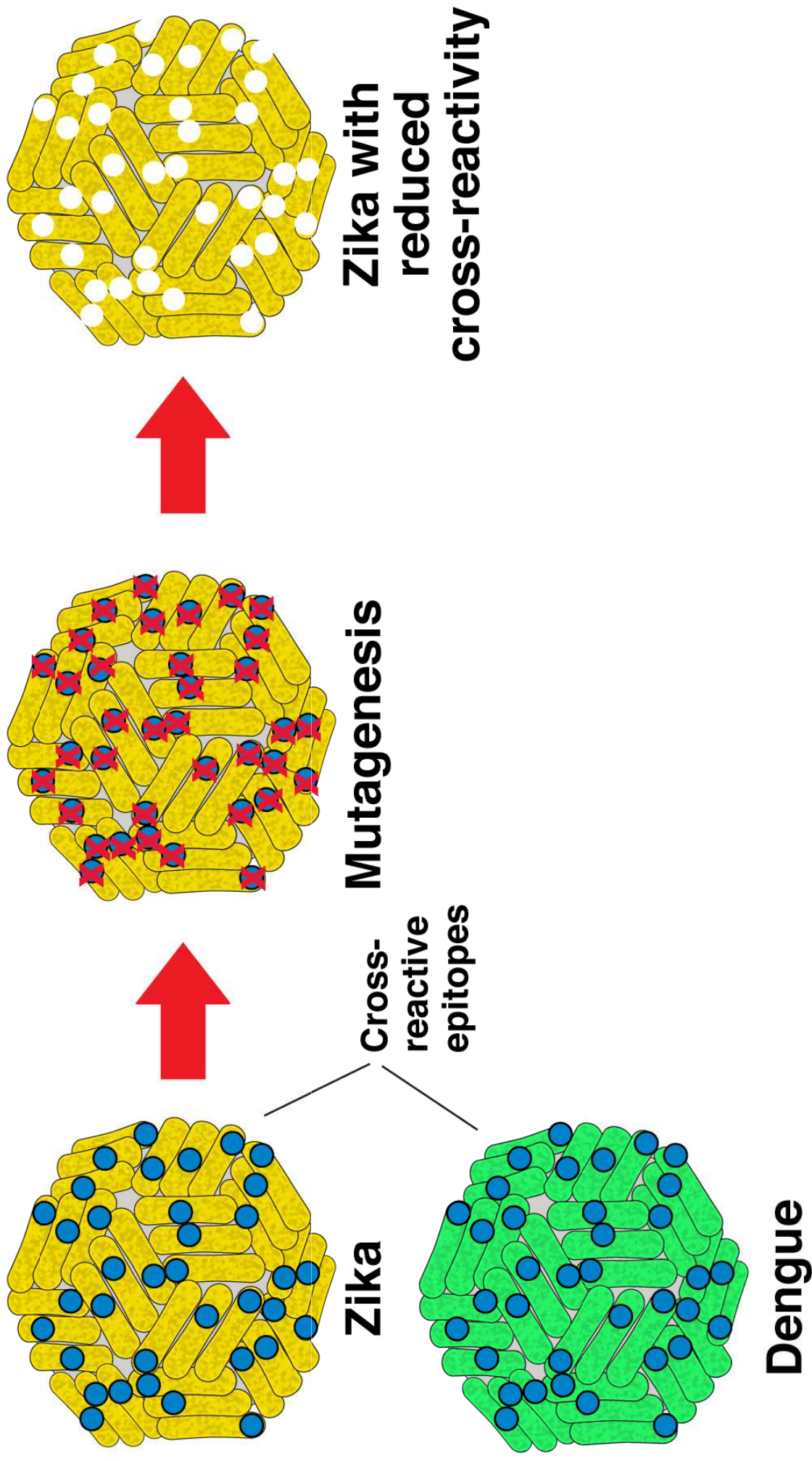
# **Biomedical Research Response: Countermeasures – Vaccines**

---

- **DNA vaccine – success with West Nile Virus**
- **Live-attenuated vaccine (for non-obstetric population) – success with dengue**

# Developing Improved Diagnostics Through Mutagenesis

---



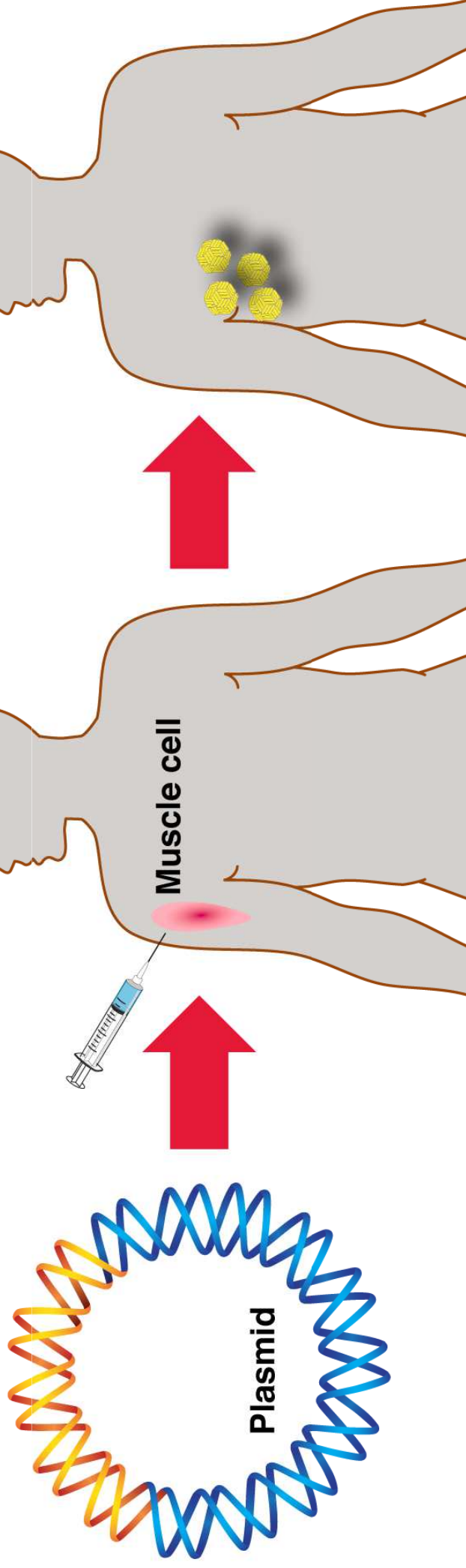
# DNA Vaccine Approach

---

Gene encoding surface protein from Zika virus

Inject DNA containing Zika gene

Body's cells produce virus-like particles, the basis of the vaccine



# TREATMENT/VACCINES

## TREATMENT

- Antiviral screening (Utah)
- Rodent model for therapeutics testing (Utah State)
- Therapeutic MAbs (Rockefeller)

## VACCINE DEVELOPMENT

- Zika LAV chimera on DEN4 backbone (LID)
- DNA to VLP vaccine (VRC)
- VSV-expressing Zika E (Harvard)



# **Biomedical Research Response: Basic Science**

---

- **Molecular Virology: a) elucidate viral structure;  
b) compare viruses from different outbreaks**
- **Pathogenesis of disease**
- **Studies on immune response (innate and adaptive)**
- **Establish animal models**

# OTHER GRANTS/MEETINGS

## OTHER GRANTS AWARDED

- Basic research; improved PCR; serological assays, phylogenetic analyses; vector fitness; mosquito transmission (UTMB)
- Molecular structure (LID; Purdue)
- Cloning multiple strains (UNC)
- Study primary human trophoblasts (NICHD)
- Immune response to Zika (LV)
- Zika fitness, emergence, evolution (U Colorado)
- ADE (Wash U)
- Metabolomics /biosignature studies (UNC)

## MEETINGS/WORKSHOPS

- 16 Feb NAM Research Priorities
- 18 Feb R21 Grants, rapid funding opportunity
- 28-29 Workshop w/ BARDA

END



The  
**New England  
Journal of Medicine**

Established in 1812 as THE NEW ENGLAND JOURNAL OF MEDICINE AND SURGERY

---

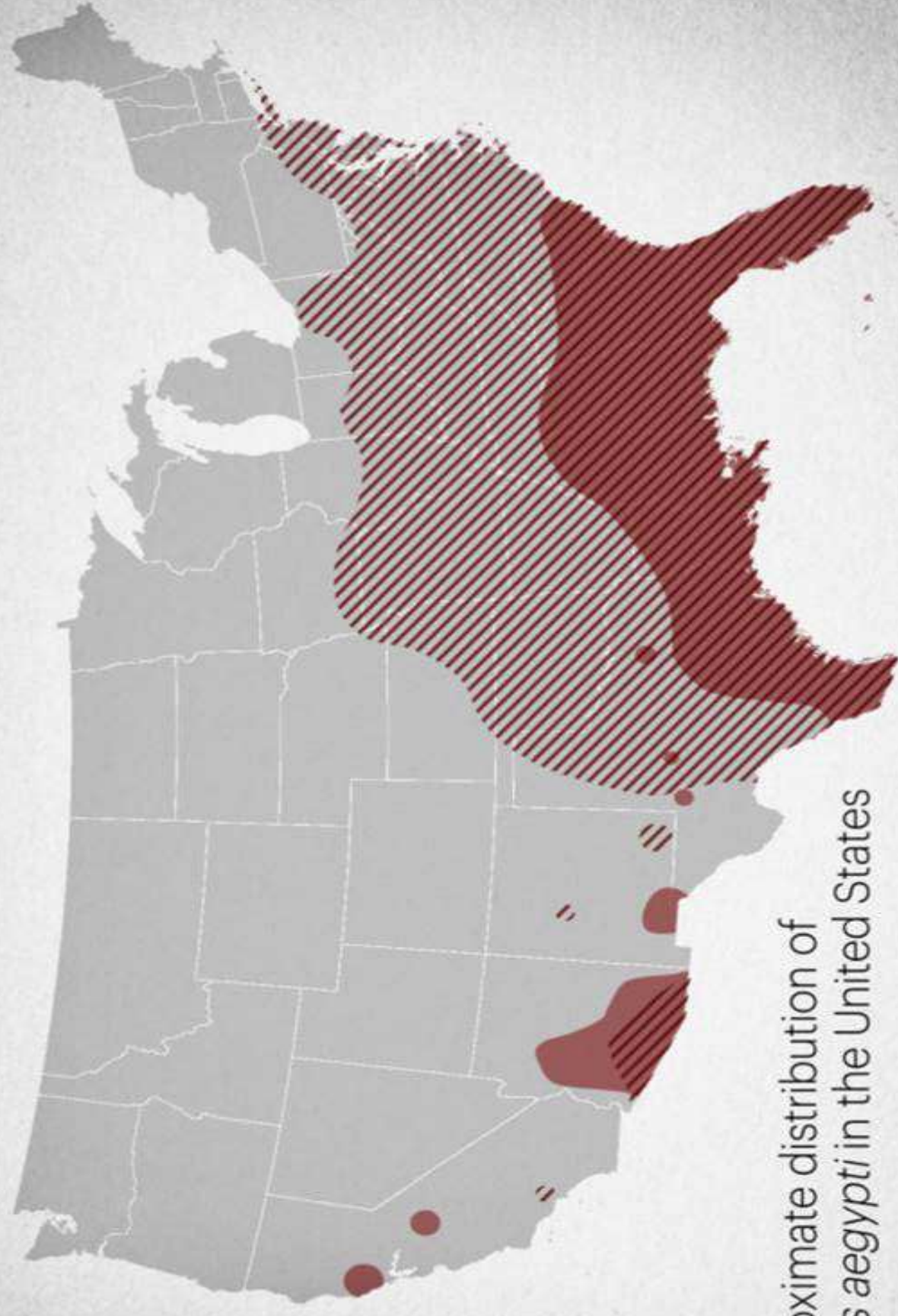
---

published online January 13, 2016

# **Zika Virus in the Americas – Yet Another Arbovirus Threat**

**AS Fauci and DM Morens**





Approximate distribution of  
*Aedes aegypti* in the United States

Approximate distribution of  
*Aedes albopictus* in the United States



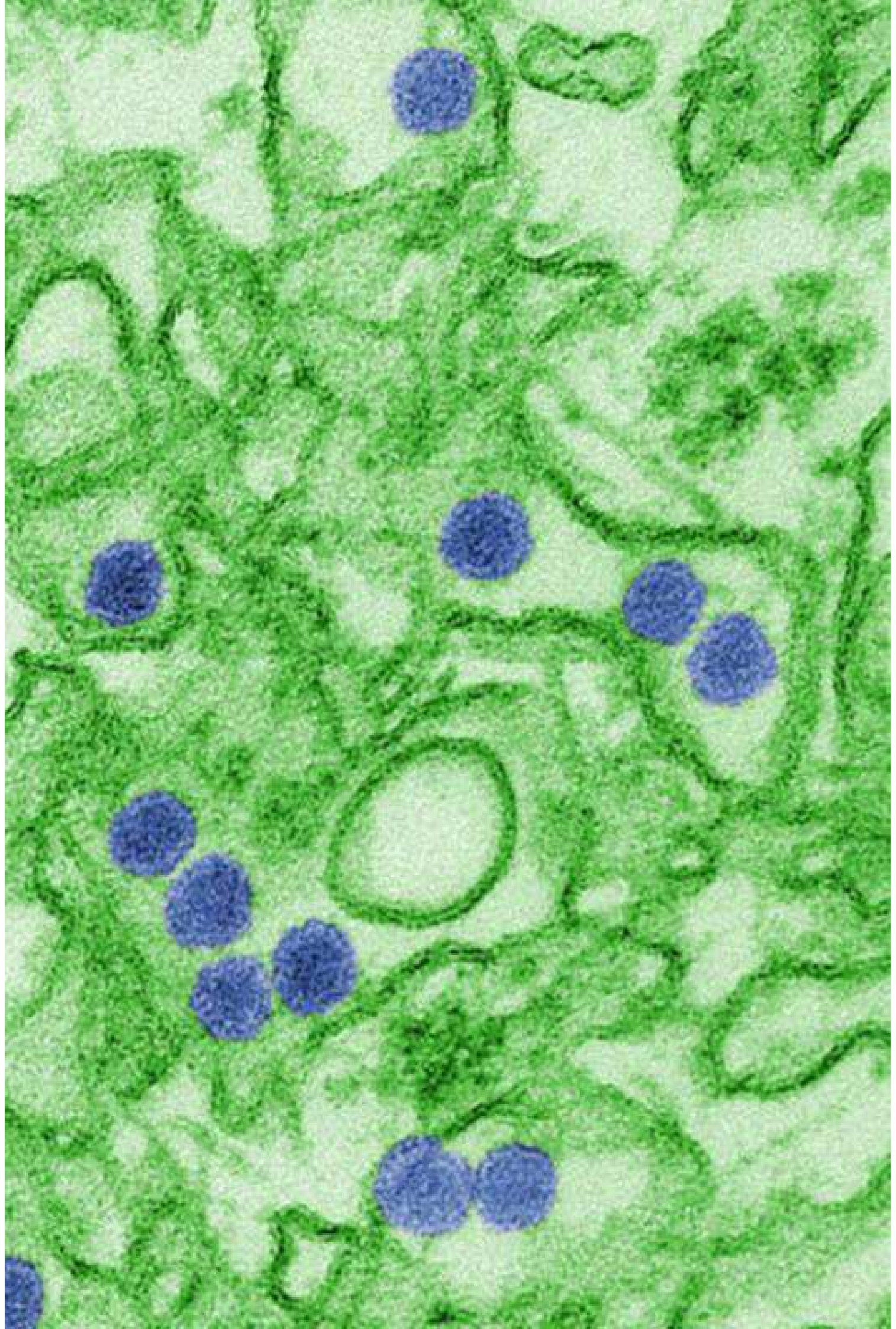


***Aedes aegypti***

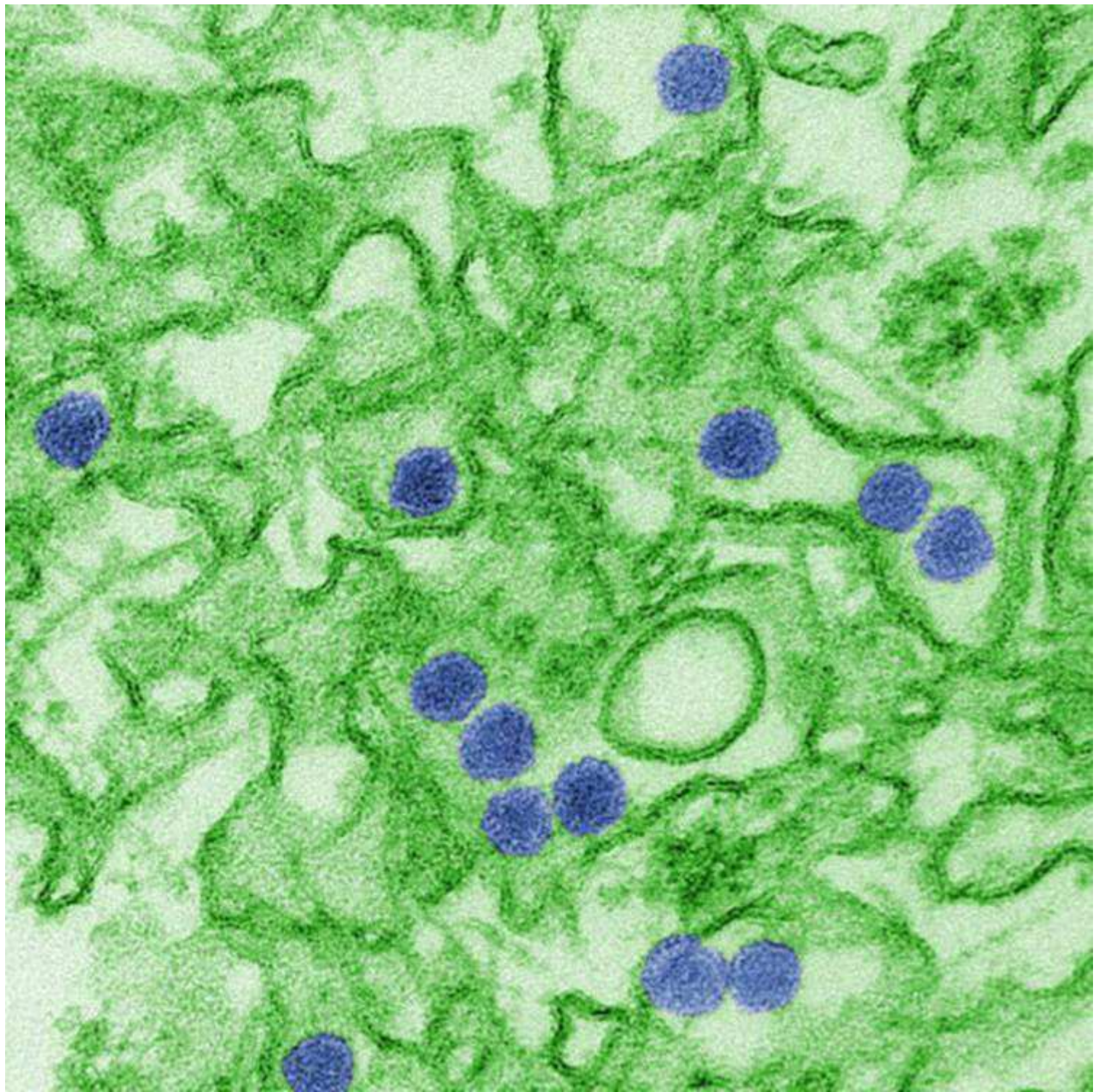










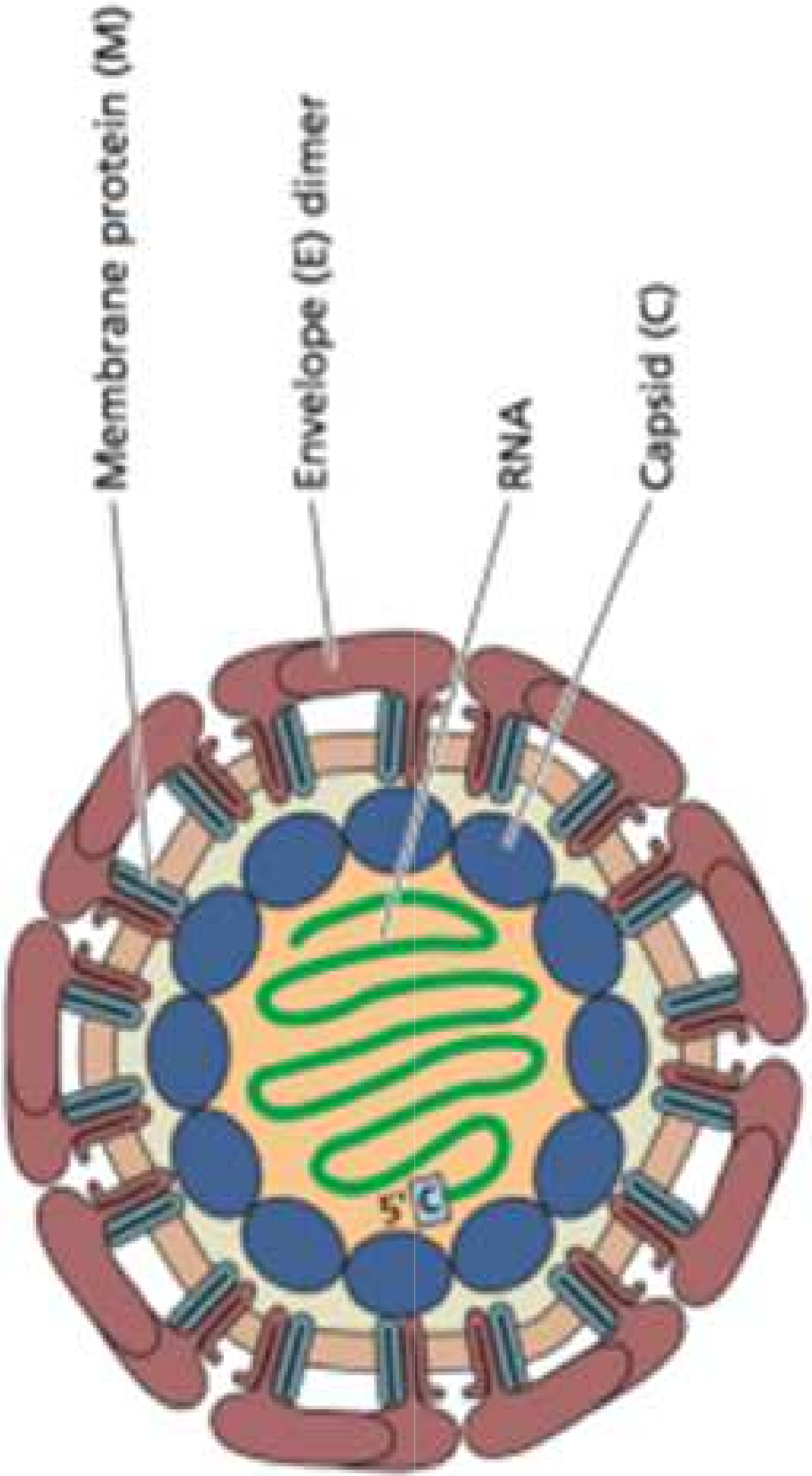












Membrane protein (M)

Envelope (E) dimer

RNA

Capsid (C)

- **Zika background**
- **Current outbreak in Caribbean and Latin America**
- **Zika and the USA**

- **Role of research and development**

- **Diagnostics**
- **Vaccines**
- **Therapeutics**





# Attenuated Virus Approach to Flavivirus Vaccines



December 28, 2015

*Press Release*

## **Dengvaxia<sup>®</sup> First Dengue Vaccine Approved in Brazil**

**“Brazil has granted regulatory approval to Dengvaxia... which was also approved in Mexico and the Philippines earlier this month”**



**National Institute of Allergy and Infectious Diseases**  
*Leading research to understand, treat, and prevent infectious, immunologic, and allergic diseases.*



U.S. Department of Health and Human Services

**NIH News**  
National Institutes of Health

National Institute of Allergy and Infectious Diseases (NIAID)

January 14, 2016

## **Dengue Vaccine Enters Phase 3 Trial in Brazil**

*Investigational Vaccine to  
Prevent “Breakbone  
Fever” Developed at NIH*

May 15, , 2011

Volume 203

Number 10

# The Journal of Infectious Diseases

## **A West Nile Virus DNA Vaccine Utilizing a Modified Promoter Induces Neutralizing Antibody in Younger and Older Healthy Adults in a Phase I Clinical Trial**

JE Ledgerwood, BS Graham, et al., VRC 303 Study Team

- **Safe and well-tolerated; elicited neutralizing antibody and T-cell responses in majority of subjects.**

# Biomedical Research Response: Countermeasures - Vaccines

---

- DNA vaccine - success with West Nile Virus (NIAID)
- Live-attenuated <sup>dengue/Zika chimeric</sup> vaccine (for non-obstetric population) - success with dengue alone (NIAID)

~~WRAIR Response~~

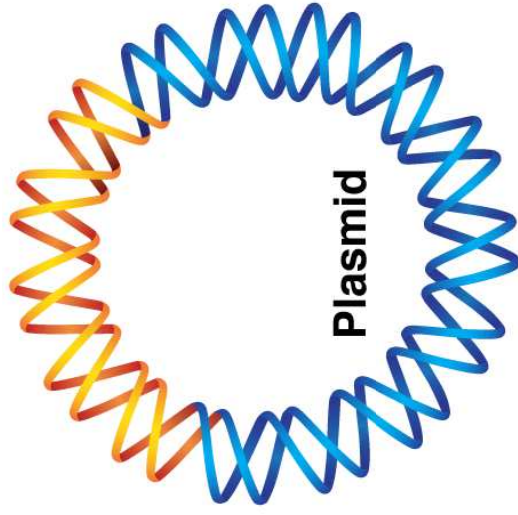
~~WRAIR Attenuated Dengue/Zika Chimeric~~

- Whole particle inactivated ~~Zika~~ vaccine (NIAID / BARDA)
- Vesicular-stomatitis-virus (VSV) vectored vaccine (Harvard)

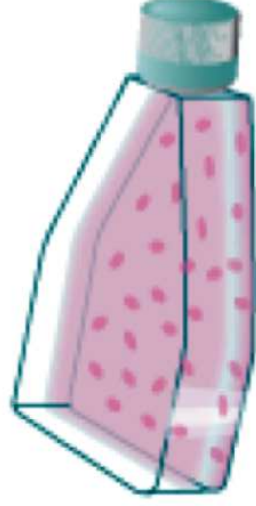
# DNA Vaccine Approach

---

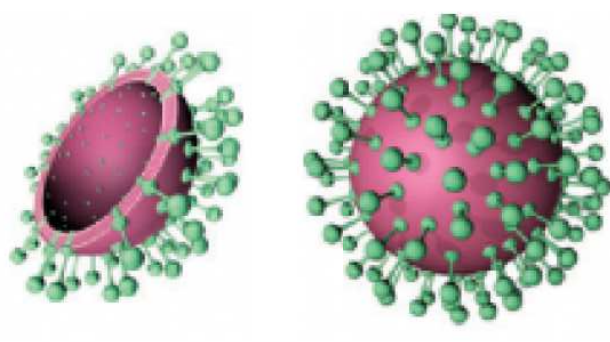
Gene encoding  
surface protein  
from Zika virus



Express gene  
in cells



Gene product  
forms virus-like  
particles, the  
basis of the  
vaccine





# Vaccination for Congenital Infections: Lessons from Rubella

---

- **Congenital Rubella Syndrome (CRS):** Infants born with blindness, deafness, heart defects, often microcephaly
- **Between 1964-1965, 50,000 pregnant women in U.S. exposed to Rubella**
  - 20,000 infants born with CRS
- **With MMR vaccine, CRS has all but disappeared**





# Vaccine Development Pathway

1. Identify which part of the virus is immunogenic
2. Design product **candidates** that deliver that protein(s) into a human
  - Inactivated virus
  - Subunit proteins / peptides
  - Virus like particles
  - Live attenuated virus or chimeric virus
  - Vectored expression
  - DNA / RNA launched expression
3. Characterize / evaluate in the appropriate animal models
4. Prepare clinical lot material
5. Test, test, test. And then test some more.
  - Phase I Safety & immunogenicity
  - Phase II Expanded safety & immunogenicity. Dosing. Age.
  - Phase III Expanded safety and efficacy
6. Scale up manufacture / Regulatory approval
7. Launch / market vaccine
  - Phase IV Post-licensure monitoring

Phil Russell

# Vaccine Development Pathway

1. Identify which part of the virus is immunogenic
2. Design product **candidates** that deliver that protein(s) into a human ✓  
4 mos.
  - Inactivated virus
  - Subunit proteins / peptides
  - Virus like particles
  - Live attenuated virus or chimeric virus
  - Vectored expression
  - DNA / RNA launched expression
3. Characterize / evaluate in the appropriate animal models 4 mos.
4. Prepare clinical lot material 4 mos.
5. Test, test, test. And then test some more.
  - Phase I Safety & immunogenicity 8 mos.
  - Phase II Expanded safety & immunogenicity. Dosing. Age. 8 mos.
  - Phase III Expanded safety and efficacy 14 mos.
6. Scale up manufacture / Regulatory approval 4 mos.
- ~~7. Launch / market vaccine~~
  - ~~• Phase IV Post licensure monitoring~~

**46 mos.**

# ZIKV Vaccine Approaches

## **Inactivated**

PaxVax, CA, USA  
NewLink Genetics, MA, USA  
GSK, USA/Belgium  
Bharat Biotech, India  
WRAIR / NIAID / BARDA, USA

## **Subunit / Peptide**

Protein Sciences, CT, USA  
Hawaii Biotech, HI, USA  
Bharat Biotech, India  
Replikins, MA, USA

## **Live**

NIAID-LID / Instituto Butantan, USA/Brazil  
UTMB / Instituto Evandro Chagas, USA/Brazil  
Sanofi Pasteur, France

## **Vectored**

Jenner Institute (Chimp adenovirus), UK  
Harvard University (VSV), MA, USA  
Themis Bioscience (Measles), Austria

## **DNA / RNA**

NIAID-VRC (Biojector needle-free), USA  
Inovio Pharmaceuticals (Electroporation), PA, USA  
GSK (RNA), USA/Belgium

# ZIKV Vaccine Questions/Concerns

## 1. Who to vaccinate?

- Special populations – Pregnant women, immunocompromised
- Serological background


## 2. When to vaccinate?

- Age
- Doses
- Durability

## 3. Safety?

- Replicating vs. non-replicating vaccines
- Neurovirulence
- Guillain–Barré syndrome

# The NIAID Dengue Vaccine

- Live attenuated
- Tetravalent The diagram consists of four light blue rectangular boxes arranged horizontally, connected by thin black lines. Each box contains the word 'DEN' in white capital letters above a number. The numbers are 1, 2, 2, and 4 from left to right, representing the four serotypes of the tetravalent vaccine.

```
graph LR; A[DEN 1] --- B[DEN 2] --- C[DEN 2] --- D[DEN 4]
```
- Single dose
- Tested in over 1600 subjects (Phase 1 & 2) in 3 countries
- Phase III efficacy study currently underway in Brazil
- Economical to produce



# Second generation vaccines?

Pentavalent-Z (the Americas):



Pentavalent-J (Southeast Asia):

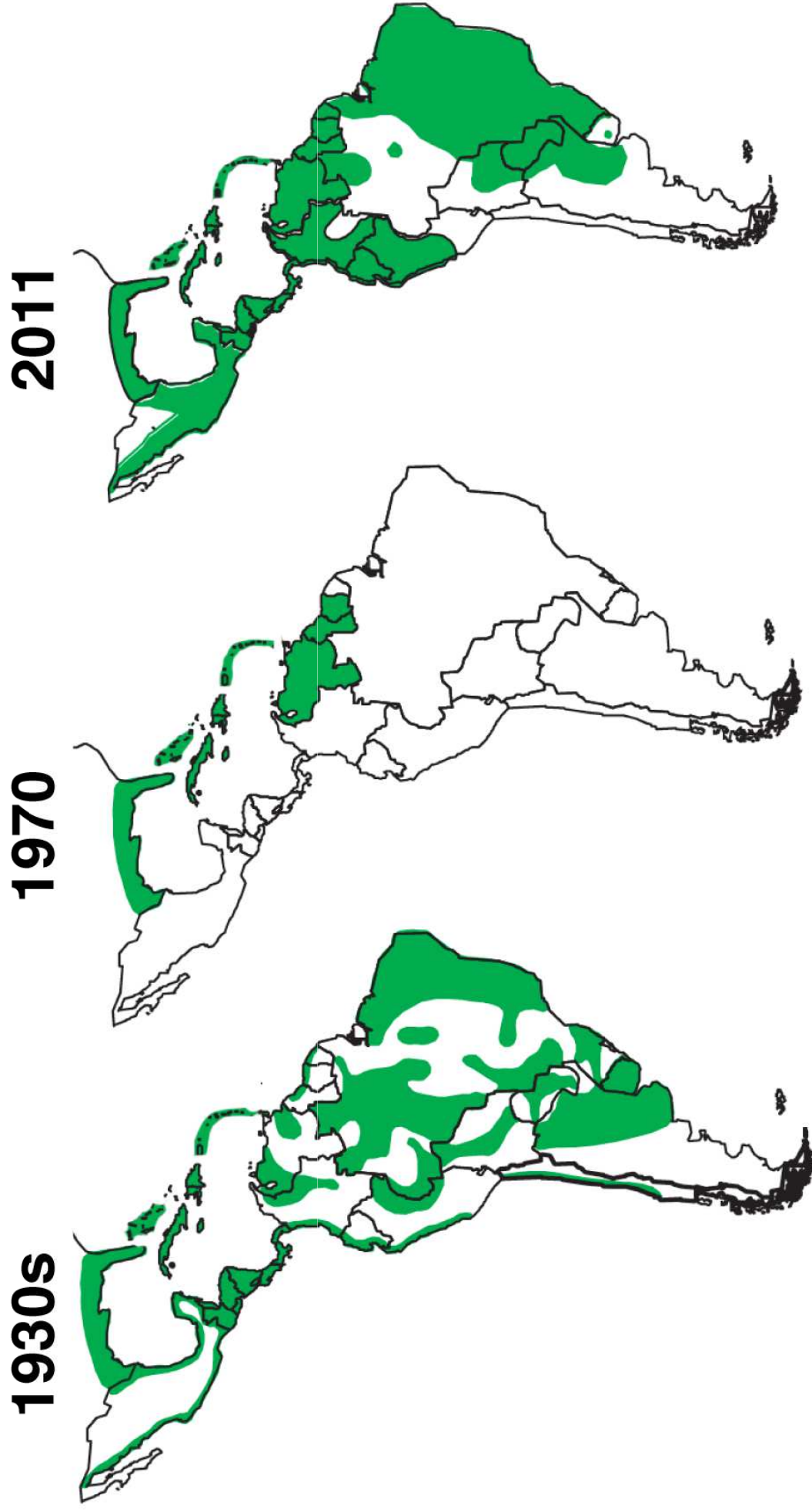


Pentavalent-U (??):



# ***Aedes aegypti* Vector Control in the Age of DDT**

---



# **Biomedical Research Response: Epidemiology and Natural History**

---

## ■ **Epidemiology and natural history**

– **Symptomatic vs. asymptomatic**

– **Frequency of sequelae**

– *Cohort studies to determine incidence of adverse pregnancy outcomes in Zika-infected pregnant women*

## ■ **Pathogenesis of microcephaly**

# Strategies for ZIKV Vaccine Development

Stephen Whitehead, 24 Feb 2016

Laboratory of Infectious Diseases





# Public Health Interventions

1. Treatment and care centers
2. Vaccines
3. Therapeutics / Antivirals / Antiserum-Antibodies
4. Vector control and mosquito repellents
5. Travel restrictions, screenings, quarantines
6. Birth control
7. Condom use
8. Blood supply / donor screening
9. Others?

# Zika as a Potential Cause of Microcephaly

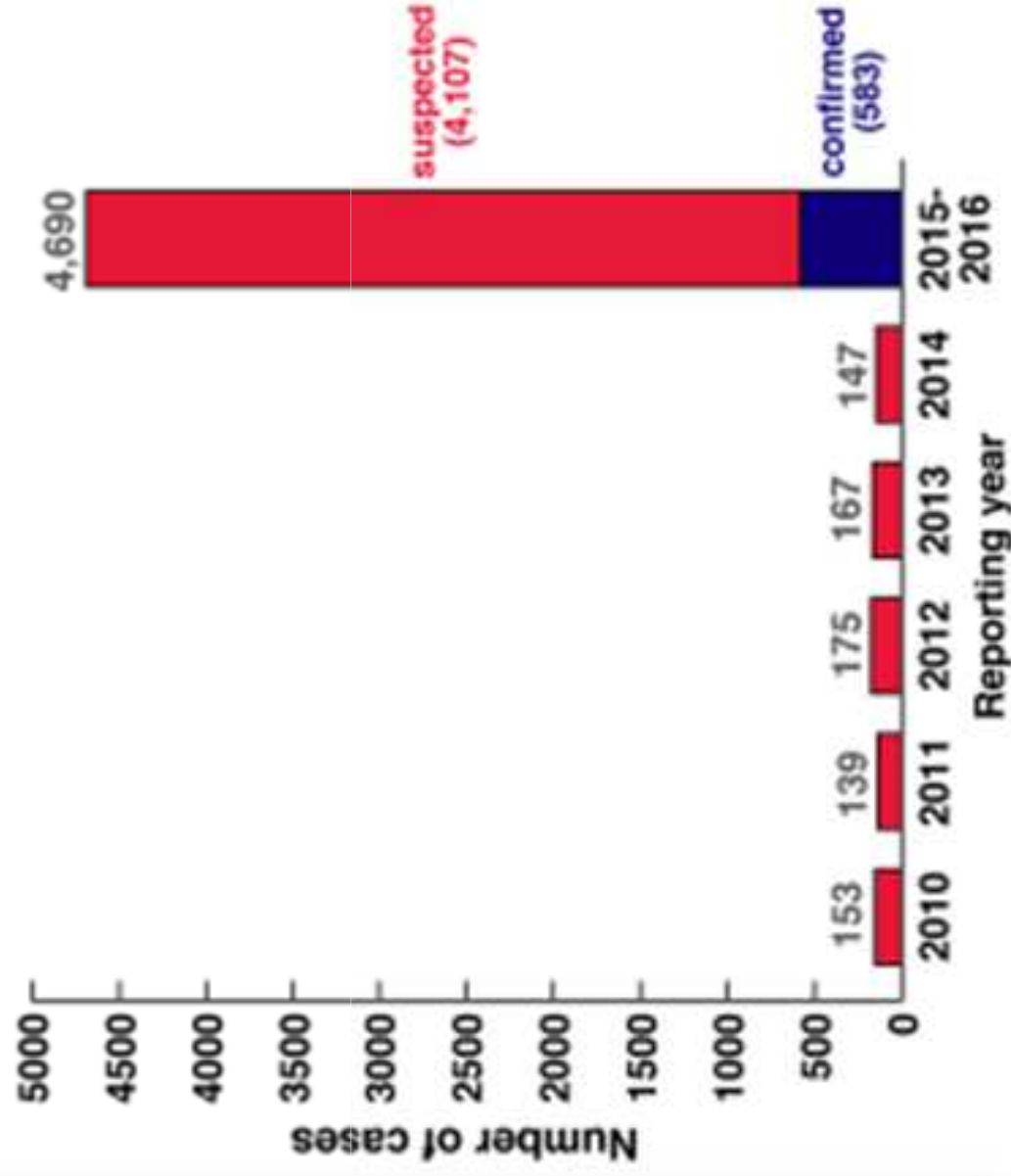
Associated Press

November 30, 2015

## Brazil Links Mosquito-Borne Zika Virus to Microcephaly Birth Defect

Nine states with Zika infections see surge in babies born with small heads

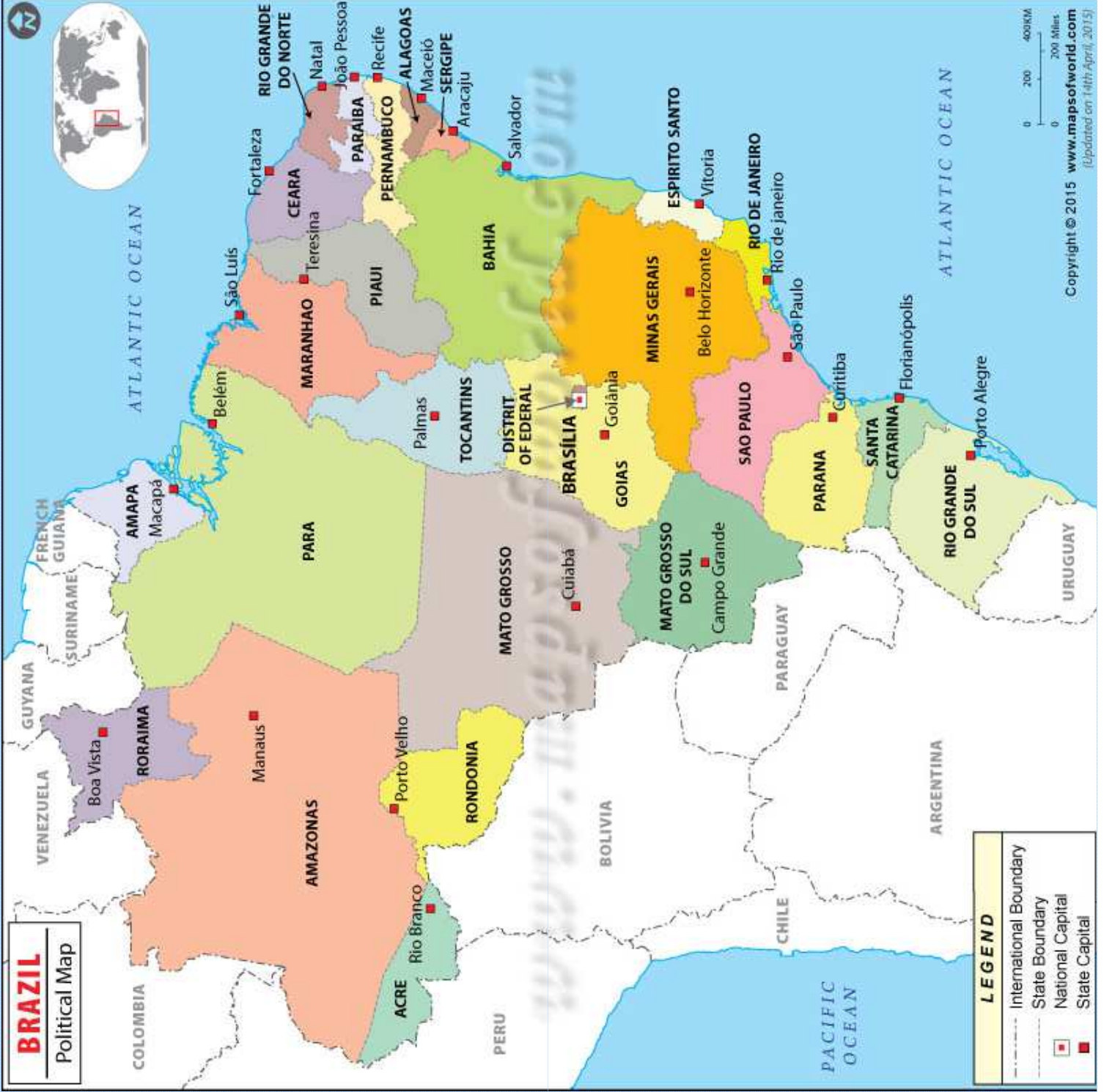
Microcephaly cases in Brazil 2010-14; suspected/confirmed cases 2015-2016



Source: Brazilian MOH; data as of 02/23/2016.

# BRAZIL

## Political Map











**MERG**

Microcephaly Epidemic Research Group

# Clinical cohort of newborns with microcephaly

Demócrito Miranda  
UNIVERSIDADE DE PERNAMBUCO





**MERG**  
Microcephaly Epidemic Research Group



How is the growth and general development?

How is the neurocognitive development?

What is the frequency of epilepsy?

What are the types of epilepsy?

What are the late complications? How often do they occur?

What is the frequency of ophthalmic and hearing complications and how they evolve?

What is the lethality?

What are the main demands for assistance?

Sequels?





# Clinical cohort of newborns with microcephaly

## Why it is important and interesting now?

- unprecedented epidemic
- introduction of a **neurotropic virus** with the potential for major congenital infection in a totally susceptible population.

Health and social services need to know what are the **priorities** for these children to provide extra **support** to them and their families.

### Singular epidemiological time:

- we have a large sample of cases that allows us to understand and describe the evolution of these children over time, facilitating the **development of protocols** to guide and monitor their follow-up.





# Clinical cohort of newborns with microcephaly

## Objectives

- Characterize the clinical picture and describe the growth and neurocognitive and other development in the first **24 months** of life of a cohort of children identified with microcephaly during the epidemic in Pernambuco, compared with a control group of neonates without abnormalities.
- The same as above for a cohort of “**borderline**” children (without microcephaly but with calcifications at brain imaging or whose mothers reported having had a rash during pregnancy).



# Clinical cohort of newborns with microcephaly

## Specifics objectives

- To describe the growth and neurocognitive development during follow-up.
- To estimate the prevalence of epilepsy in the first two years of life as a complication of microcephaly;
- Clinically characterize the types of epilepsy in the sample;
- To describe the frequency and type of late complications that may arise along the cohort follow-up period in both groups.



# Clinical cohort of newborns with microcephaly

## Specifics objectives

- To describe the ophthalmological and hearing disorders presented by children with microcephaly during the follow-up of the cohort;
- To describe the lethality throughout the cohort follow-up period.



# Clinical cohort of newborns with microcephaly

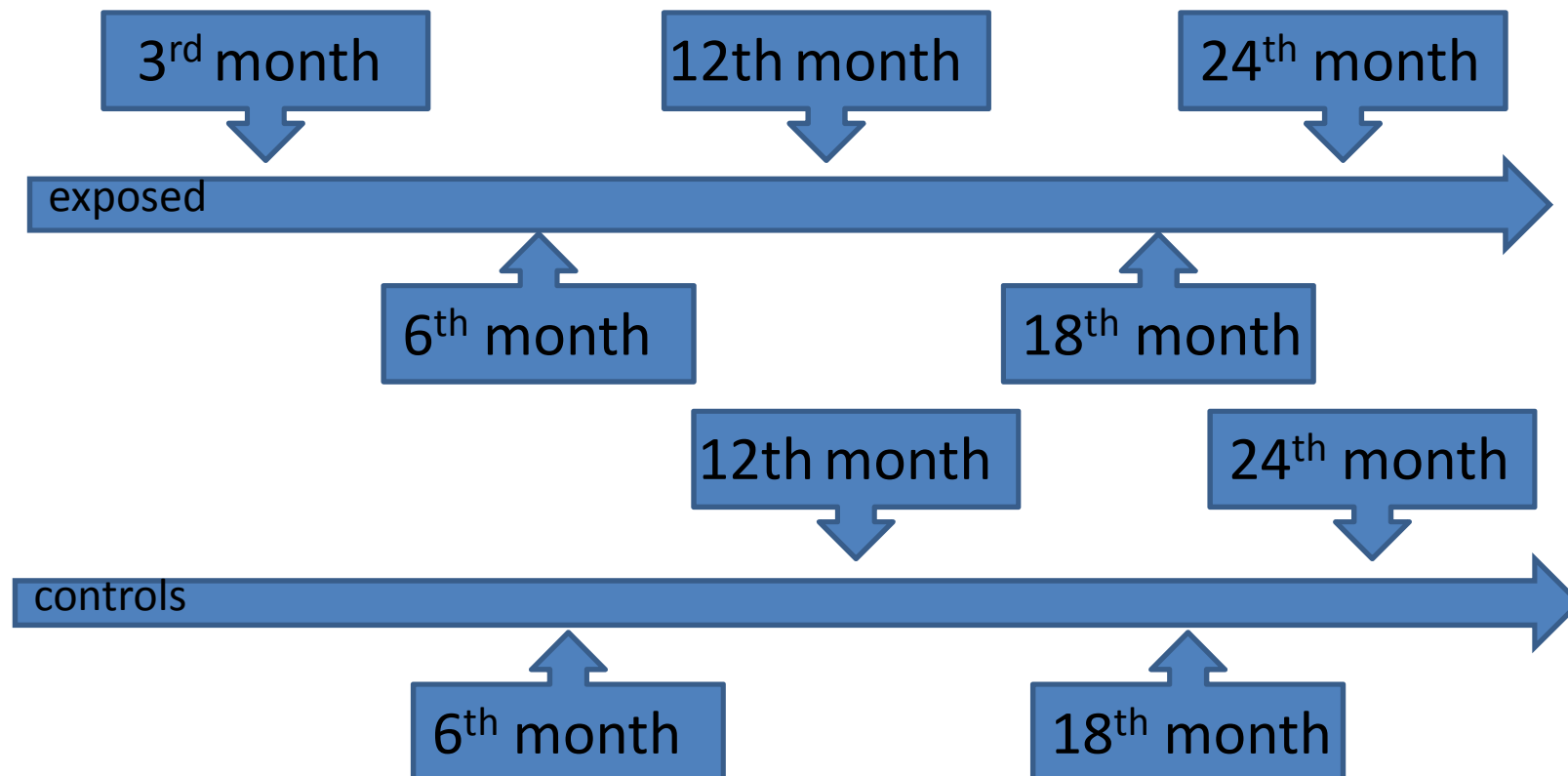
## Study population and data collection

- Children recruited from the an ongoing case-control study conducted in Pernambuco.
- Follow-up will include: clinical and neurologic evaluation, blood tests, electroencephalogram, echocardiography, abdominal USG, otoacoustic emission test, BERA and ophthalmologic evaluation with additional tests.



## Study population and data collection:

Principal outcomes to be compared are: evolution of head circumference, clinical, dental and neurological disorders, neurodevelopment, epilepsy, ophthalmologic and audiological impairment, lethality.



## Summary of evaluations and tests conducted during the follow up

	Evaluations	Tests
<b>Baseline</b>	Clinical evaluation, including examination at birth and delivery data Neuropediatric evaluation Anthropometry	TORCH, DENV and CHIKV investigation CT-scan FBC, ALT, AST, BUN and creatinine Echocardiography and total abdominal USG
<b>3m</b>	Pediatric infectious diseases evaluation Neuropediatric evaluation Anthropometry Clinical history of epilepsy and other complications Ophthalmologic and audiologic evaluation	EEG; FBC, ALT, AST, BUN and creatinine. Ophthalmologic tests: Retcan, USG ocular, OCT. Audiologic tests: OAE test and BERA
<b>6m</b>	Pediatric infectious diseases evaluation Neuropediatric evaluation Anthropometry Developmental evaluation Clinical history of epilepsy and other complications Ophthalmologic and audiologic evaluation Odontologic evaluation	EEG; FBC, ALT, AST, BUN and creatinine. Ecocardiography; Bayley Scales of Infant and Toddler Development III (Bayley III). Ophthalmologic tests: Retcan, USG ocular, OCT. Audiologic tests: OAE test
<b>12m</b>	Pediatric infectious diseases evaluation Neuropediatric evaluation Anthropometry Developmental evaluation Clinical history of epilepsy and other complications Ophthalmologic and audiologic evaluation	EEG; FBC, ALT, AST, BUN and creatinine. Transthoracic Ecocardiography; Bayley Scales of Infant and Toddler Development III (Bayley III) Ophthalmologic tests: Retcan, USG ocular, OCT. Audiologic tests: OAE test

Summary of visits, evaluations and tests conducted during the follow up.

	Evaluations	Tests
<b>12m</b>	Pediatric infectious diseases evaluation Neuropediatric evaluation Anthropometry Developmental evaluation Clinical history of epilepsy and other complications Ophthalmologic and audiology evaluation	EEG; FBC, ALT, AST, BUN and creatinine. Transthoracic Echocardiography; Bayley Scales of Infant and Toddler Development III (Bayley III) Ophthalmologic tests: Retcan, USG ocular, OCT. Audiology tests: OAE test
<b>18m</b>	Pediatric infectious diseases evaluation Neuropediatric evaluation Anthropometry Developmental evaluation Clinical history of epilepsy and other complications Ophthalmologic and audiology evaluation	EEG. CBC, ALT, AST, BUN and creatinine. Transthoracic Echocardiography. Bayley Scales of Infant and Toddler Development III (Bayley III). Ophthalmologic tests: Retcan, USG ocular, OCT. Audiology tests: OAE test
<b>24m</b>	Pediatric infectious diseases evaluation Neuropediatric evaluation Anthropometry Developmental evaluation Clinical history of epilepsy and other complications Ophthalmologic and audiology evaluation Odontologic evaluation	EEG. CBC, ALT, AST, BUN and creatinine. Transthoracic Echocardiography. Bayley Scales of Infant and Toddler Development III (Bayley III). Ophthalmologic tests: Retcan, USG ocular, OCT. Audiology tests: OAE test MRI



## Acknowledgments

Ministry of Health Brazil

State of Pernambuco Secretariat of Health

Participating hospitals and scientists

PAHO Henrique Vazquez and Carlos Campelo

PAHO Washington/CDC

Wellcome Trust







## MERG TEAM - STEERING COMMITTEE

- Celina Martelli (Coordinator)
- Ricardo Ximenes (Vice coordinator)
- Wayner Souza (Vice coordinator)
- Demócrito Miranda
- Thália Barreto
- Laura Rodrigues
- Fátima Militão
- Cynthia Braga
- Sinval Brandão
- Ernesto Marques

**Thank you**





# Desafios para o desenvolvimento de uma vacina para o Zika vírus

## Challenges for the development of a vaccine for Zika virus

**Elena Caride**

Viral Vaccine Program

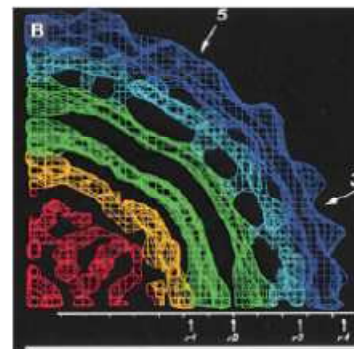
R&D Vice-Directory

Bio-Manguinhos/Fiocruz – Rio de Janeiro

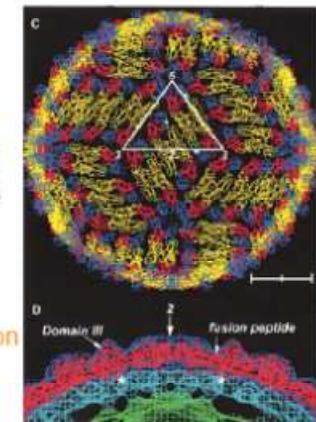
# Flavivirus Vaccines

- Most neutralizing antibodies are induced against E protein, and all approved and most developing flavivirus vaccines contain E antigens

60-70nm, 11.7kb (+)RNA



Envelope protein { DI - structural  
DII - dimerization, fusion  
Membrane protein { DIII - Ig-like, R binding  
Lipid bilayer  
Capsid protein shell  
RNA





# Flavivirus Infections in Humans



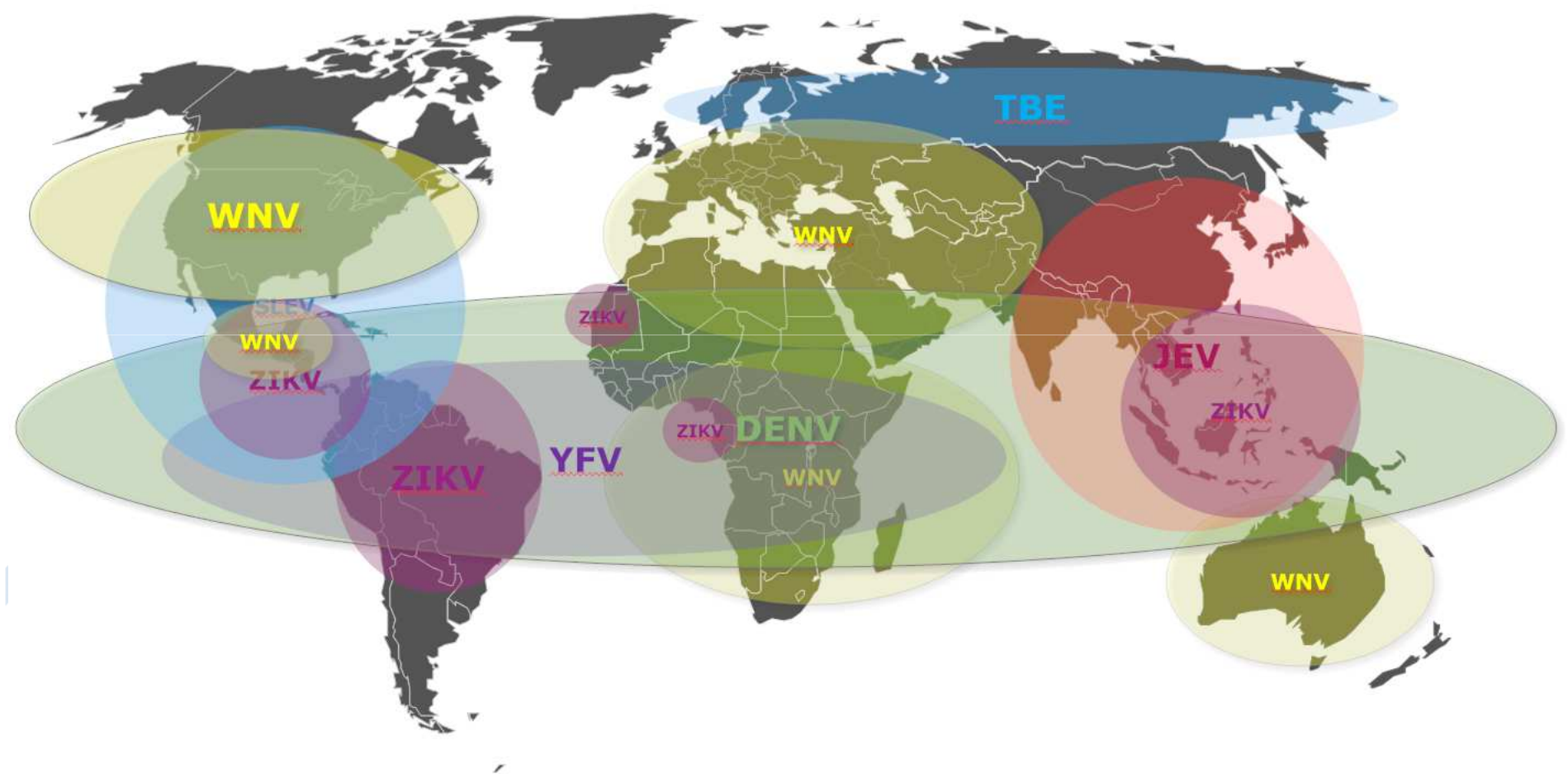
- Mosquitoes-transmitted viruses:
  - Yellow Fever,
  - Dengue Fever,
  - Japanese encephalitis,
  - West Nile viruses,
  - St. Louis encephalitis
  - Zika virus



- Flaviviruses transmitted by ticks:
  - Tick-borne Encephalitis (TBE),
  - Kyasanur Forest Disease (KFD)
  - Alkhurma disease,
  - Omsk hemorrhagic fever



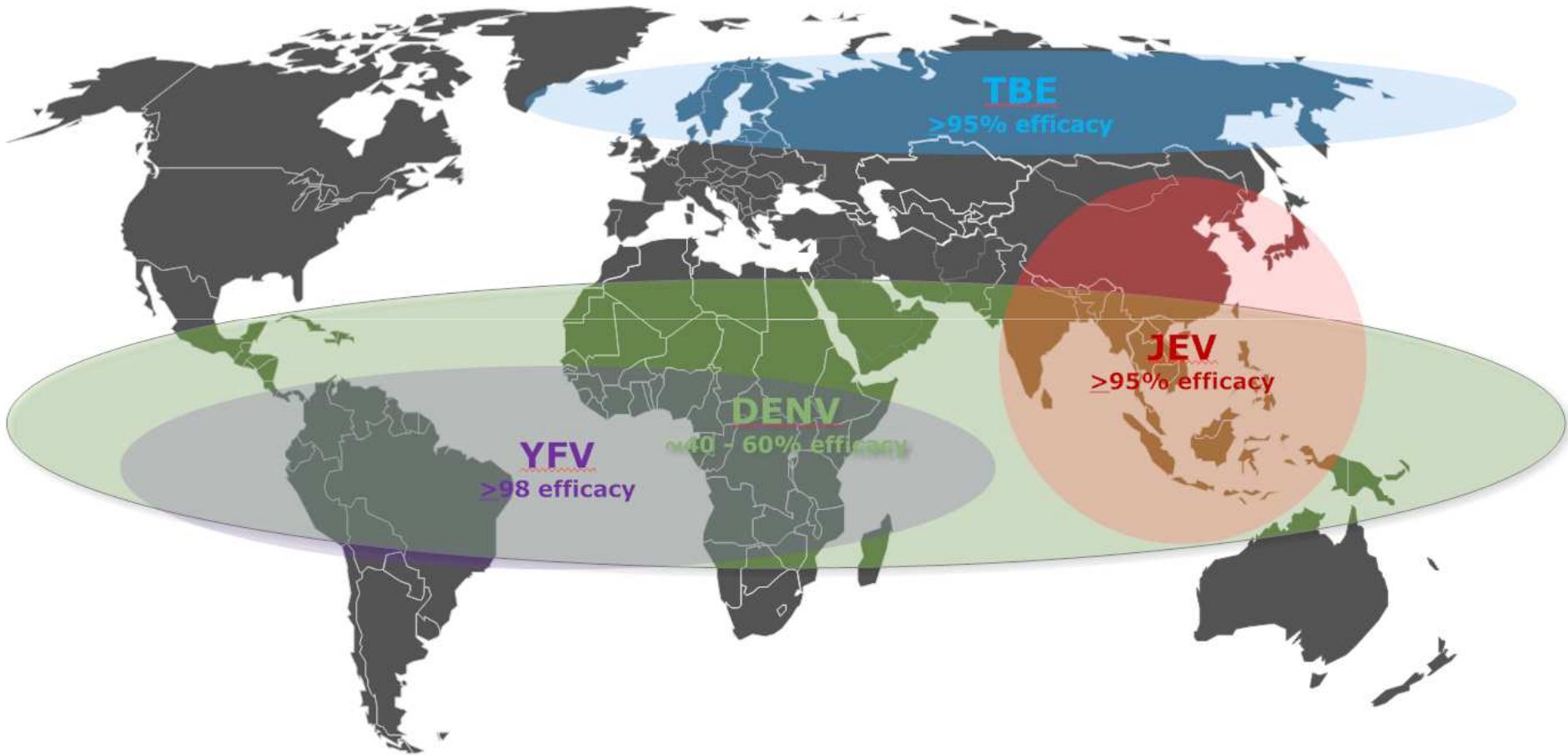
# Worldwide distribution of flaviviruses



Adapted from T. Ishikawa et al. / Vaccine 32 (2014) 1326–1337



# Flaviviruses Vaccines



Adapted from T. Ishikawa et al. / Vaccine 32 (2014) 1326–1337





# Flavivirus Vaccines

- Flavivirus vaccines against YFV, JEV TBEV and DENV infections have been developed using different platforms.



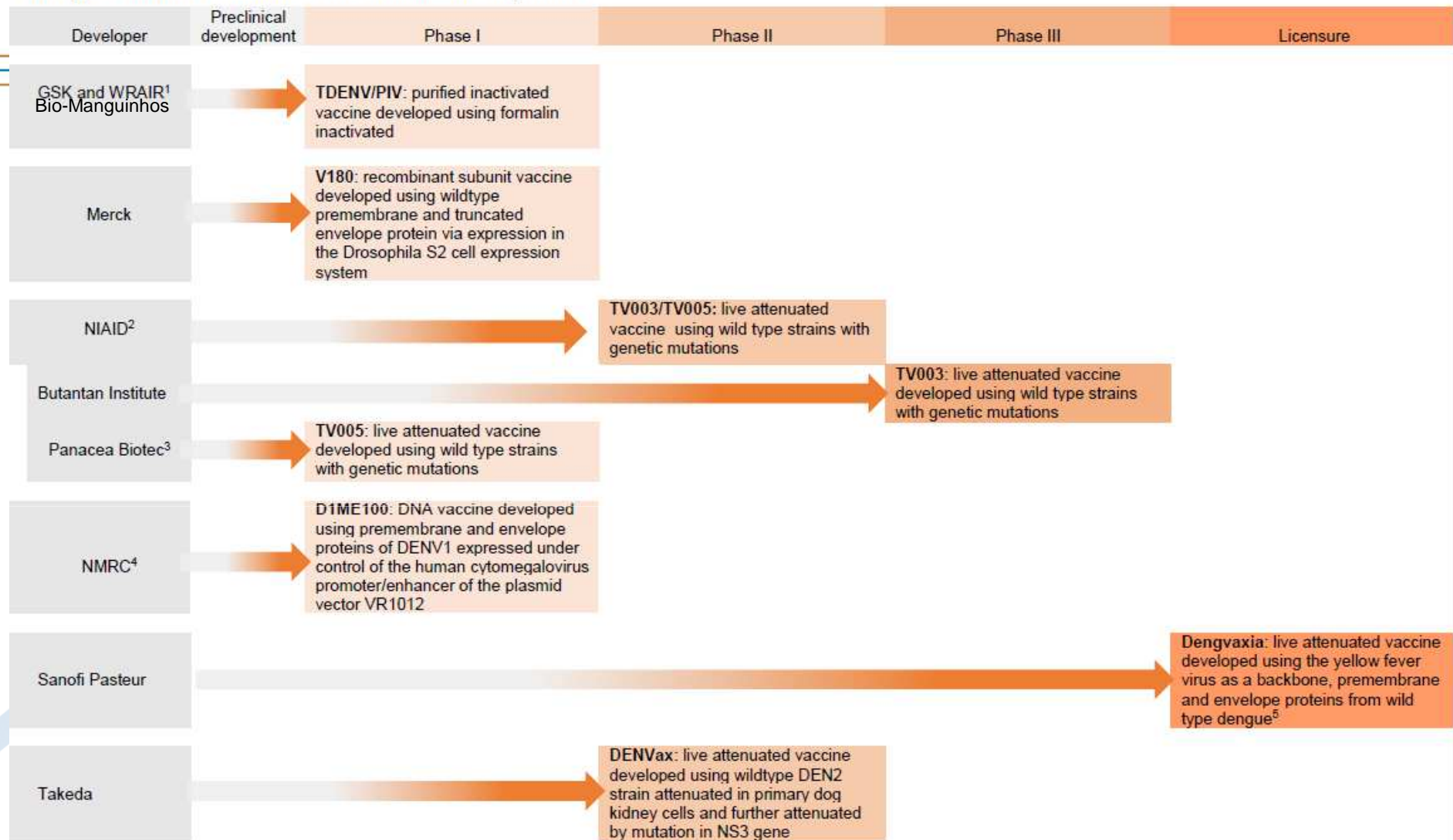
# Flavivirus Vaccines



Disease	Vaccine type	Strain	Substrate	Adjuvant	Immunization schedule	Manufacturer(s)	Status
YFV	Live attenuated vaccine	17DD and 17D-204	SPF embryonated chicken eggs	no	One dose, 10 years	Brazil (Bio-Manguinhos/Fiocruz); France (Sanofi Pasteur); Senegal (The Institute Pasteur in Dakar); Russia (Chumakov Institute of Poliomyelitis and Viral Encephalitis)	Licensed in 1937
	Inactivated ( $\beta$ -propiolactone) vaccine	17D-204	Vero cell (bioreactors)	Alum	Two doses, 4wks apart	Xcellerex/GE HealthCare (US)	Phase 1
JEV	Inactivated (formalin) vaccine	Nakayama Beijing-1 (P1)	Mouse brain	no	Two doses, 4wks apart	Green Cross (South Korea), Central Research Institute (India), Adimmune corp (Taiwan), Government Pharmaceutical Organization (Thailand), Vabiotech (Vietnam)	Licensed in 1930
	Inactivated (formalin) vaccine	Beijing-1 (P3)	Primary hamster kidney cell (PHK)	no	Two doses, 1wk apart	Beijing, Shanghai, Wuhan and Changchun Institute of Biological Products (China)	Licensed in 1968
	Live attenuated vaccine	SA14-14-2	Primary hamster kidney cell (PHK)	no	One dose Booster 7 yrs	Chengdu Institute of Biological Product (China)	Licensed since 1988
	Inactivated (formalin) vaccine	SA14-14-2	Vero cell	Alum	Two doses, 4wks apart	Valneva SE (France) Biological E (India)	Licensed since 2009 WHO prequalified
	Inactivated (formalin) vaccine	Beijing-1	Vero cell	Alum	Two doses, 4wks apart	Biken (Japan)	Licensed in Japan since 2009
	Live-attenuated chimeric vaccine	SA14-14-2 prM/E genes replaced YFV-17D genes	Vero cell	no	Single dose Booster dose have not yet been determined	Sanofi Pasteur (France)	Licensed in Australia and Thailand since 2010
TBE	Inactivated (formalin) vaccine	Neudorf (TBEV-Eu)	Primary chicken embryo cell (PCEC)	Alum	Three doses	Baxter AG, Austria	Licensed since 1976
	Inactivated (formalin) vaccine	Sofjin (TBEV-Fe)	Primary chicken embryo cell (PCEC)	Alum	Three doses	Chumakov Institute of Poliomyelitis and Viral Encephalitis, Russia	Licensed since 1982
	Inactivated (formalin) vaccine	German K23 (TBEV-Eu)	Primary chicken embryo cell (PCEC)	Alum	Three doses	Novartis, Switzerland	Licensed since 1991
	Inactivated (formalin) vaccine	205 (TBEV-Fe)	Primary chicken embryo cell (PCEC)	Alum	Three doses	Microgen, Russia	Licensed since 2001
DENV	Live-attenuated chimeric vaccine	DENV 1, 2, 3 and 4 prM/E genes replaced YFV-17D genes	Vero cell	no	Three doses six months apart	Sanofi Pasteur	Licensed since 2015



## Dengue Vaccine Candidates in Clinical Development\*



\*Table last updated January 4, 2016

<sup>1</sup> GlaxoSmithKline and Walter Reed Army Institute Research.

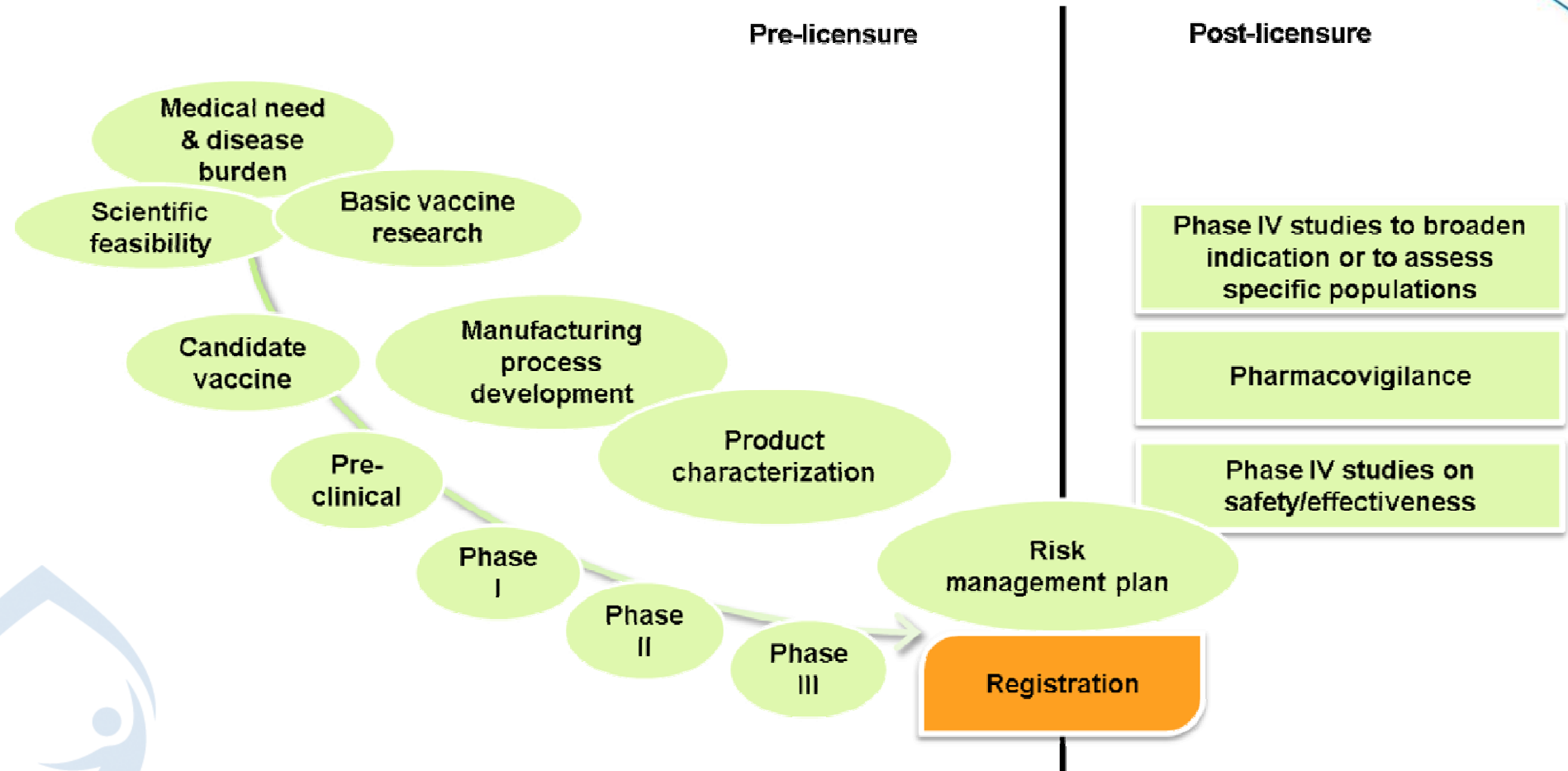
<sup>2</sup> National Institute of Allergy and Infectious Diseases, US NIH: National Institutes of Health. NIAID licensed its strains to several [developing country manufacturers](#) on a non-exclusive basis.

<sup>3</sup> Both Butantan Institute and Panacea Biotech use NIAID vaccine formulation.

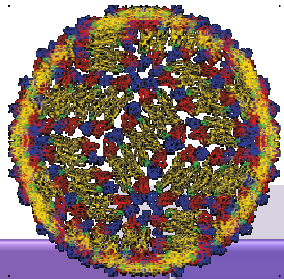
<sup>4</sup> US Navy Medical Research and Development.

<sup>5</sup> Dengvaxia has been approved by Mexico, the Philippines and Brazil for 9 to 45 year olds living in dengue endemic areas.

# Vaccine development activities



# Manufacturing Process Development



## Quality Control

### Antigen Characterization

- Yields
- Identity
- Purity
- Stability

### QC Cell Substrate and Virus seed

- Adventitious agents
- Tumorigenicity
- Karyotype
- Genetic stability
- Sterility
- Identity
- Cell viability

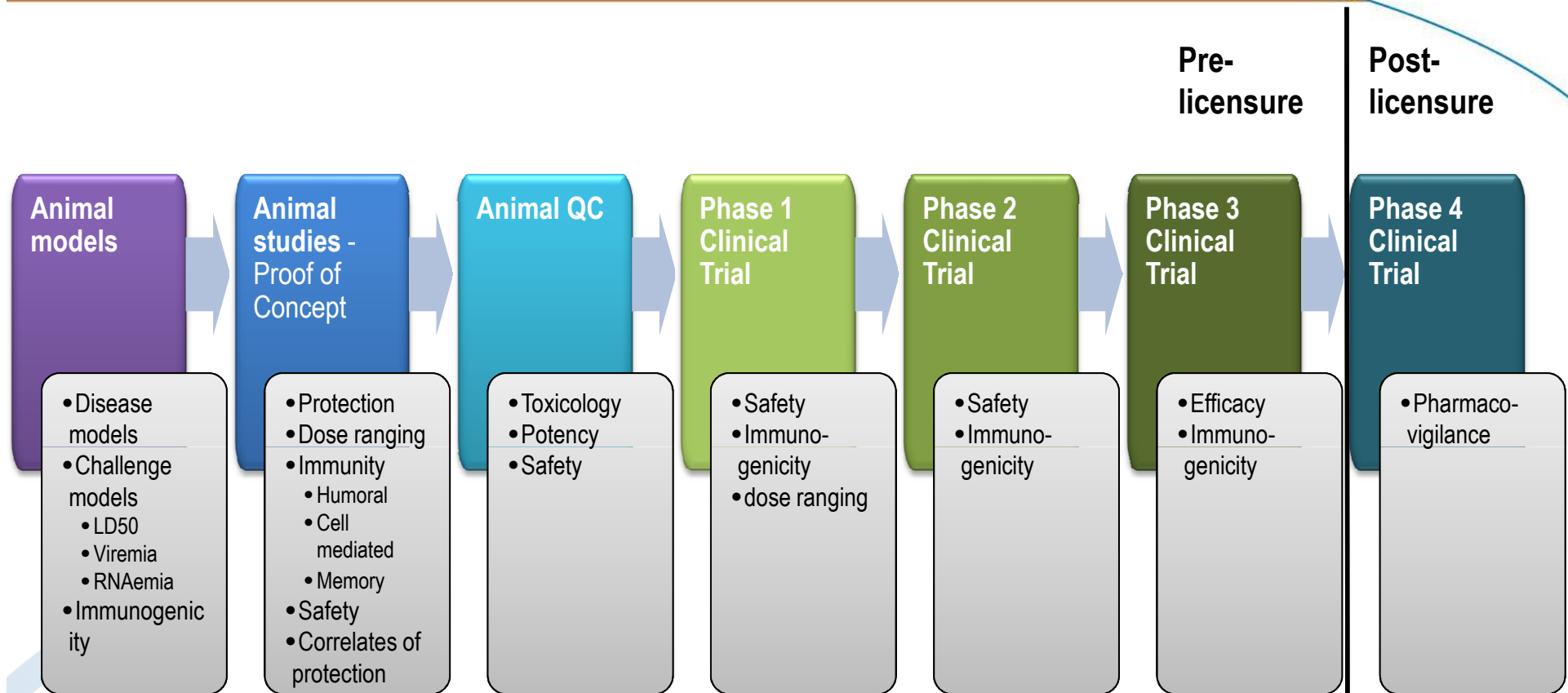
### QC Tests Intermediate Product

- Appearance
- Sterility
- Bioburden
- Endotoxin
- DNA
- HCP
- Potency
- Identity
- Integrity
- Purity

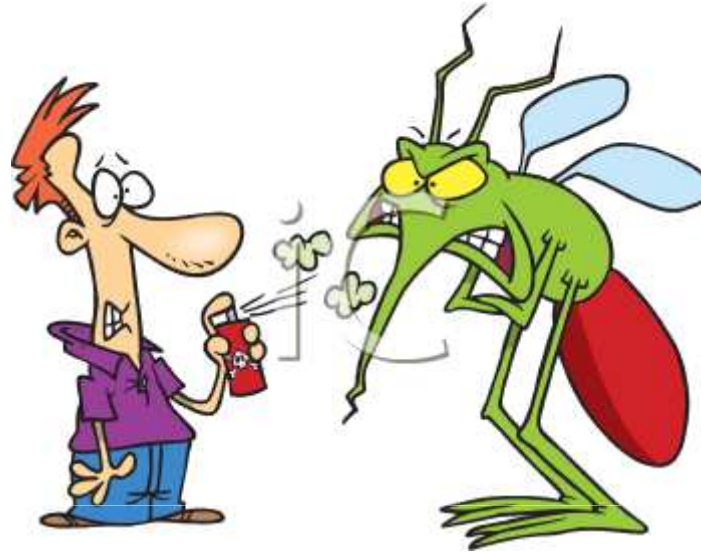
### QC Tests Final Product

- Appearance
- pH
- Osmolality
- Endotoxin
- Identity
- Potency
- Sterility
- Adjuvant concentration

# Pre-Clinical and Clinical Phases







**Use insect repellents!**  
**Thank you!**

[elena@bio.fiocruz.br](mailto:elena@bio.fiocruz.br)





# *LABORATÓRIO DE VIROLOGIA*

*INSTITUTO DE CIENCIAS DA SAUDE  
Departamento de Bio-interação  
UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA*

*Coordenadores : Prof. Dr. Gubio Soares Campos , PhD Virologia*

*Prof. Dra. Silvia Ines Sardi, PhD Virologia*

Desde 1996



*INSTITUTO DE CIENCIAS DA SAUDE  
UFBA*

# CartaCapital

## **A história do zika no Brasil passa por Camaçari**

*O município da grande Salvador foi o primeiro no qual a doença foi identificada*

<http://www.cartacapital.com.br/saude/camacari-a-cidade-onde-surgiu-o-zika-virus-no-brasil>

Laboratorio de virologia-ICS-UFBA

A cidade de Camaçari era um caos, com hospitais lotados, sem saber o que estava acontecendo e sem suspeitar que seriam os primeiros casos confirmados de um vírus desconhecido que se espalhou pelo Brasil. Seria algum tipo de dengue? Uma reação alérgica por poluição das águas? Os habitantes desta cidade localizada a 50 km de Salvador, na Bahia, se sentiam angustiados nos primeiros meses de 2015 por causa de uma doença desconhecida que afetava cada vez mais pessoas.

A doença misteriosa passou a ser chamada de "síndrome eczematosa indeterminada" pelos médicos devido à irritação que causava na pele. "Meus dois filhos e eu ficamos doentes. Em meu bairro, todo mundo foi infectado", conta à *AFP* Vanessa Machado dos Santos, de 35 anos e que ganha a vida vendendo água de coco na tórrida Camaçari.

"Começou a picar a pele, tínhamos febre, dor de cabeça e no corpo, muita dor nas articulações", descreveu. Pouco tempo depois informaram a ela que tudo isso que sentia era por causa de [um vírus chamado zika](#), mas suas dúvidas persistiam.

"Ninguém sabia muito bem do que se tratava. Diziam que parecia com dengue, era causada por um mosquito, que vinha de outro país. Eram muitas as histórias sobre [o famoso zika](#)", recorda. "Se sentia medo? Claro! Não sabíamos o que viria depois. As pessoas sempre têm medo do desconhecido".

### **Pedido de ajuda**

Em abril de 2015, os centros médicos desta cidade de 200.000 habitantes estavam apinhados. O doutor Antonio Carlos Bandeira, do hospital Santa Helena, considerou urgente determinar essa síndrome e contactou o virologista Gubio Soares, da Universidade Federal de Bahia, a quem conhecia. Pelos sintomas que os pacientes apresentavam e o contágio explosivo – havia prédios inteiros lotados por pessoas doentes, segundo ele –, presumiram que se tratava de um 'arbovirus', nome genérico para vírus transmitidos por algum inseto ou outro animal semelhante.

"Naquela época havia um caos devido ao número de consultas. Enviamos um verdadeiro pedido de socorro **ao pesquisador Gubio** para que nos ajudasse na parte de identificação do agente infeccioso", contou. Em seu laboratório do Instituto de Ciências da Saúde da Universidade Federal da Bahia, em Salvador, Soares, junto a sua colega **Silvia Sardi**, se dedicaram a investigar cerca de 20 amostras de pacientes enviadas de Camaçari.

Laboratorio de virologia-ICS-UFBA



# Doença sem diagnóstico assusta moradores de Camaçari: 'angustiante'

Pacientes reclamam de pintas, dores e coceira; 39 casos foram registrados.

Secretaria descartou dengue e garante que doença não oferece risco.

A Secretaria de Saúde de Camaçari afirma que as pessoas que apresentarem os sintomas devem procurar a unidade de saúde mais próxima para serem orientadas.

Pintas, dores e coceira pelo corpo. Esses são alguns dos sintomas de uma doença ainda sem diagnóstico que tem atingido moradores do município de Camaçari, na região metropolitana de Salvador. De acordo com o diretor da Vigilância Epidemiológica de Camaçari, Celso Joélio, até esta terça-feira (24), 39 casos foram registrados oficialmente na cidade.

Joélio afirma que os registros foram feitos em bairros diferentes da cidade e que outros casos também foram encontrados em municípios da região. O diretor conta que testes realizados em pacientes descartaram a possibilidade de se tratar de dengue, febre chikungunya, rubéola ou sarampo.

Ele acredita que embora ainda não tenha sido identificada, a doença tem evolução benigna e não resulta em nenhum outro problema à saúde.

Fonte <http://g1.globo.com/bahia/noticia/2015/03/doenca-sem-diagnostico-assusta-moradores-de-camacari-angustiante.html>

# Doença misteriosa de Camaçari pode ser roséola ou parvovírus-B19

Hipóteses foram levantadas em reunião realizada nesta quarta-feira. Amostras de sangue irão para laboratórios do Paraná e Rio de Janeiro.

Após reunião realizada nesta quarta-feira (25), entre a Vigilância Epidemiológica e a Secretaria de Saúde de Camaçari, duas hipóteses foram levantadas para explicar a [doença misteriosa que tem acometido diversos moradores da cidade](#) localizada na região metropolitana de [Salvador](#): roséola e parvovírus-B19, cujos sintomas combinam com os apresentados pelas pessoas que procuraram as unidades de saúde do município.

Entre os sintomas destacam-se pintas, dores e coceira pelo corpo. De acordo com o diretor da Vigilância Epidemiológica de Camaçari, Celso Joélio, até a última terça-feira (24), 39 casos da doença ainda não diagnosticada foram registrados oficialmente na cidade.

Em entrevista ao G1, Celso informou que a reunião desta quarta também definiu uma providência a ser tomada: amostras de sangue coletadas de alguns pacientes serão enviadas para laboratórios do Paraná e Rio de Janeiro.

"Não há na Bahia laboratórios apropriados para fazer o diagnóstico da roséola e do parvovírus-B19, por isso faremos os exames fora do estado", afirma Celso.

<http://g1.globo.com/bahia/noticia/2015/03/doenca-misteriosa-de-camacari-pode-ser-roseola-ou-parvovirus-b19.html>

Laboratorio de virologia-ICS-UFBA

# Identificado vírus causador de doença misteriosa em Salvador e RMS

Sintomas são semelhantes aos da dengue, mas com menos gravidade. Pesquisadores acreditam que vírus chegou ao Brasil durante Copa do Mundo.

Dois pesquisadores do Instituto de Biologia da Universidade Federal da Bahia (UFBA) descobriram o vírus causador da [doença cujos sintomas são semelhantes aos da dengue](#) e que vem assustando a população baiana: o Zika Vírus, que é transmitido pelos mosquitos *aedes aegypti*, *aedes albopictus* e outros tipos de *aedes*.

De acordo com **Gúbio Soares**, pesquisador que fez a descoberta junto com **Silvia Sardi**, é a primeira vez que o vírus é identificado na América Latina, sendo mais comum na África e Ásia. A dupla suspeita que o vírus chegou à Bahia por causa da Copa do Mundo de Futebol, realizada em 2014 no Brasil.

"A Copa atraiu pessoas do mundo inteiro. Então acreditamos que algumas pessoas que estavam infectadas foram picadas pelos mosquitos transmissores, e o vírus foi passado para outras pessoas", diz.

A identificação do vírus foi realizada nesta semana, após a dupla de pesquisadores trabalhar por cerca de 20 dias em amostras de sangue de pacientes de Camaçari, cidade da região metropolitana de [Salvador](#), por meio de uma técnica chamada RT-PCR, que amplifica o material genético do vírus, através de reagentes, aumentando o sinal deste material genético.

Segundo **Gúbio**, o Zika Vírus causa um quadro muito parecido com o da dengue, em que o paciente pode apresentar sintomas como febre, diarreia, dores e manchas no corpo. Porém, este novo vírus é mais fraco e os sintomas mais brandos.

A descoberta **de Gúbio e Silvia** derruba as duas hipóteses levantadas pela Vigilância Epidemiológica e a Secretaria de Saúde de Camaçari, para explicar a doença. No último mês de março, os dois órgãos suspeitavam que o [sintomas seriam causados por roséola ou parvovírus-B19](#).

# How a Medical Mystery in Brazil Led Doctors to Zika

A sudden, sharp increase in babies with “no foreheads and very strange heads” was baffling doctors in Brazil. That set off a search for answers that led to a little-known pathogen, the Zika virus.

By [DONALD G. McNEIL Jr.](#), [SIMON ROMERO](#) and [SABRINA TAVERNISE](#) FEB. 6, 2016

Fonte: <http://www.nytimes.com/2016/02/07/health/zika-virus-brazil-how-it-spread-explained.html>

Laboratorio de virologia-ICS-UFBA



By last March, the spread of a “[doença misteriosa](#)” — the mystery disease — had become impossible to ignore. It appeared in two more states nearby. Then it reached Salvador, a city of 2.5 million.

Doctors speculated that it was an allergy; that it was [roseola](#), a childhood illness; that it was a new variant of Fifth Disease, a facial rash that gives children a “[slapped-cheek](#)” look.

“People were claiming it was polluted water,” said **Dr. Gúbio Soares**, a virologist at the Federal University of Bahia in Salvador. “I began thinking it was something transmitted by mosquitoes.”

Working in his modest lab with a colleague, Dr. Silvia Sardi, Dr. Soares kept testing blood samples.

Other doctors were doing the same. Over 6,800 samples were tested, according to news reports, from victims ranging from 4 months to 98 years old. Parvovirus, dengue, chikungunya and other suspects were all ruled out.

Finally, in April, **Dr. Soares and Dr. Sardi** were sure: It was Zika.

“I actually felt a sense of relief,” Dr. Soares said. “The literature said it was much less aggressive than viruses we already deal with in Brazil.”

In the capital, Brasília, the health minister at the time, Dr. Arthur Chioro, felt the same way.

“Zika virus doesn’t worry us,” he told reporters in May, after the Oswaldo Cruz Foundation had confirmed Dr. Soares’s findings. “It’s a benign disease.” [Dengue hemorrhagic fever](#), on the other hand, killed hundreds of Brazilians each year.

# Scientific ignorance about Zika parallels Aids crisis in 1980s, say Brazilian experts

“The fear is real. The scare is real,” said **Gúbio Soares Campos**, a virologist at the Biology Institute of the Federal University of Bahia who was one of two researchers who first identified Zika in Brazil last April. “People have to really be careful right now because we do not yet know whether there will be other major consequences.”

Pregnant women needed to be very vigilant, avoiding mosquito bites especially in the first months of pregnancy, he said. “We can’t confirm yet that only the *Aedes aegypti* is transmitting the disease. This needs to be investigated and scientifically proven. Those who affirm this are wrong, because the truth is that we don’t know. It could be transmitted by other mosquitoes,” he said.

Scientists need to know whether it is possible to get Zika more than once, or if one infection conveys lasting immunity. “It’s very important to know this now, more important than the vaccine,” he said. “If people develop immunity, then most of the population will already be protected if there is another outbreak. This would put the government and the people a lot more at ease.”

He was critical of the Brazilian government, which had been slow to fund research, particularly into ways of controlling disease-transmitting mosquitoes. “There is too much bureaucracy. The Brazilian government needs to be more agile with this,” he said.

<http://www.theguardian.com/world/2016/feb/02/zika-virus-scientific-research-lacking-latin-america>

Laboratório de virologia-ICS-UFBA

# Zika e microcefalia: conheça quem ajudou a identificar a emergência

Vírus da zika foi identificado pela primeira vez após surto em Camaçari-BA. Comunicação entre médicos foi essencial para identificar problema.

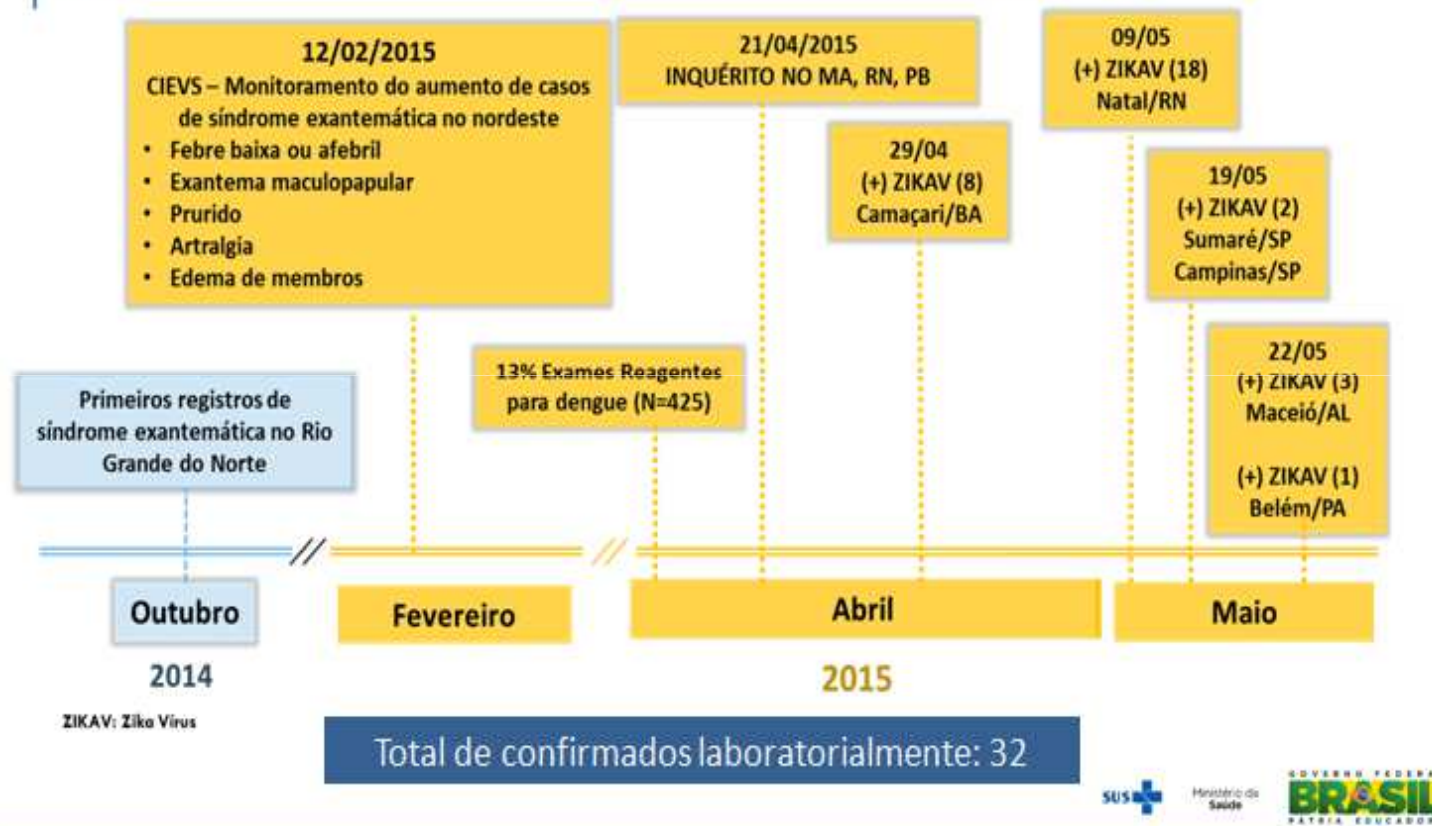
No início de 2015, uma doença misteriosa começou a afetar a população de Camaçari, na Bahia. Os sintomas, que incluíam erupções na pele, febre e conjuntivite, levaram a população a culpar a qualidade da água pela “alergia” repentina.

Quando o infectologista Antonio Bandeira, que atendeu vários pacientes com o quadro no Hospital Santa Helena, em Camaçari, relatou a situação ao virologista Gubio Soares Campos, da Universidade Federal da Bahia (UFBA), o pesquisador decidiu investigar amostras de sangue de pacientes para tentar identificar aquilo que os dois suspeitavam ser uma virose.

Bandeira levou 25 amostras ao Laboratório de Virologia do Instituto de Ciências da Saúde da UFBA, onde elas foram submetidas à análise de Campos e da virologista Silvia Inês Sardi.

"Começamos a testar para diversos vírus - dengue, chikungunya, sarampo, vírus do oeste do Nilo - tudo deu negativo", conta Campos. Ele já tinha lido artigos sobre o vírus da zika e visto fotos de pacientes na fase aguda da doença. Como tinham material de biologia molecular que permitia trabalhar com zika, resolveram testar as amostras também para esse vírus, que até então não tinha sido identificado no Brasil.

## ZIKA: INVESTIGAÇÃO DE DOENÇA EXANTEMÁTICA NO NORDESTE



Fonte: Fortaleza, Reunião ZIKA vírus , Apresentação Dr Wanderson Kleber de Oliveira, Ministerio da Saúde, maio 2015



Laboratorio de virologia-ICS-UFBA



[Emerg Infect Dis.](#) 2015 Oct;21(10):1885-6. doi: 10.3201/eid2110.150847.

## **Zika Virus Outbreak, Bahia, Brazil.**

[Campos GS](#), [Bandeira AC](#), [Sardi SI](#).

CARDOSO, C. W. ; PAPLOSKI, I. A. D. ; KIKUTI, M. ; RODRIGUES, M. S. ; SILVA, M. M. O. E. ; **Campos, Gubio Soares** ; [SARDI, S. I.](#) ; KITRON, U. ; REIS, M. G. ; RIBEIRO, G. S. . Outbreak of Exanthematous Illness Associated with Zika, Chikungunya, and Dengue Viruses, Salvador, Brazil. Emerging Infectious Diseases (Print) , Brazil. Emerging Infectious Diseases (Print) [Emerg Infect Dis.](#) 21:1-3. 2015

[gubiosoares@gmail.com](mailto:gubiosoares@gmail.com)

Laboratorio de virologia-ICS-UFBA



Ministério da Saúde

FIOCRUZ  
Fundação Oswaldo Cruz

Centro de Pesquisas Aggeu Magalhães

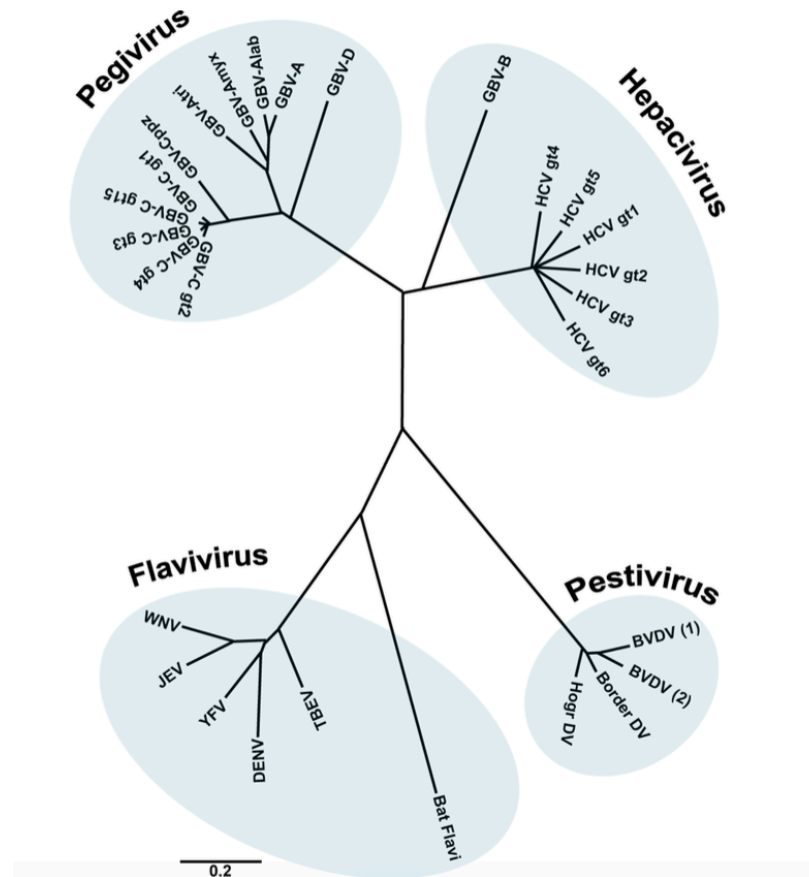
# **Sistemas de genética reversa do ZIKV: desenvolvimento, aplicações e perspectivas**

**Laura H. V. G. Gil, PhD.**

**Departamento de Virologia, CPqAM-FIOCRUZ**

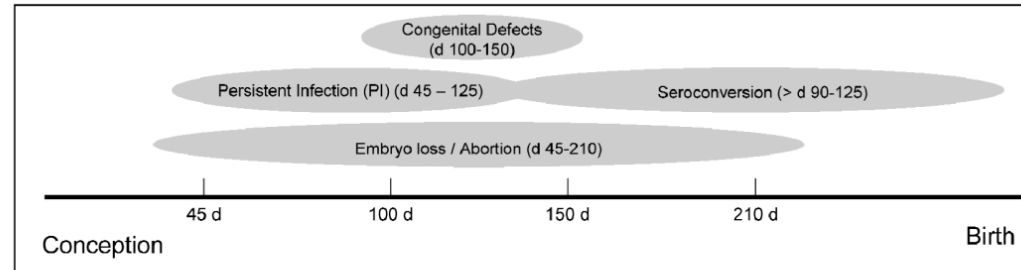
**Workshop ABCDE do Zika vírus, 02 de março de 2016.**

# Flaviviridae



Viruses 2014, 6, 2826-2857

# Flaviviridae: Pestivirus



**Figure 14.1.** The effect of stage of gestation at the time of BVDV infection of susceptible pregnant cows on clinical outcome.

Goyal & Ridpath, 2005

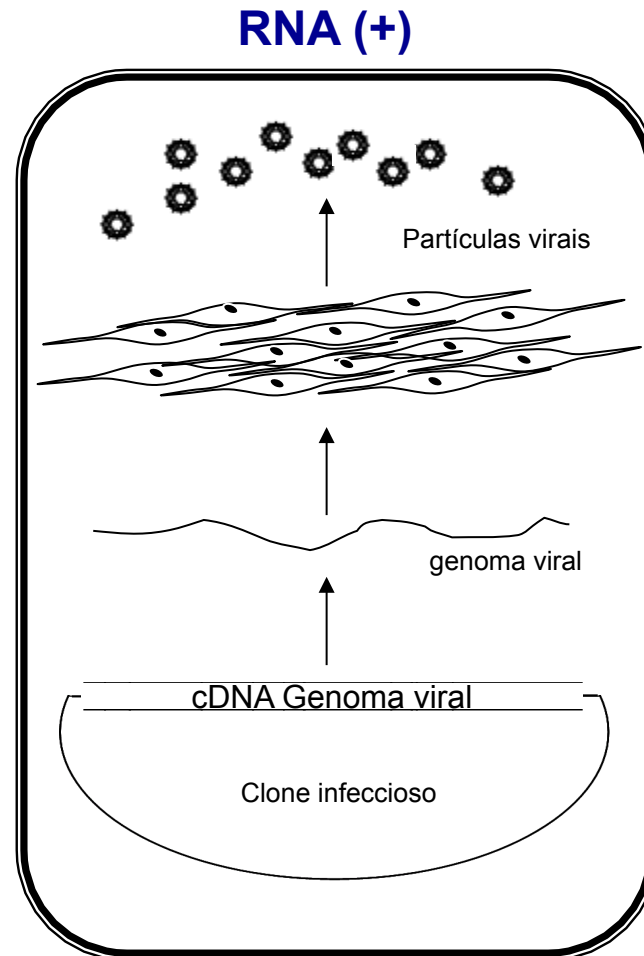
- **Defeitos congênitos: 100-180 dias de gestação**
  - SNC: hipoplasia cerebelar, hidrocefalia, hipomielinização;
  - Defeitos oculares: atrofia ou displasia retinal, catarata, microftalmia, neurite óptica;
  - Outros: hipoplasia do timo, hipoplasia pulmonar, alopecia/hipotricose, artrogripose, osteogênese imperfeita e retardo no crescimento.
- **Pesquisas com ZIKV.**

# Genética Reversa Viral

- **É a principal ferramenta da virologia molecular!!!**
  - **Manipulação do genoma viral**
    - Replicação;
    - Função de proteínas virais;
    - Estudos imunopatogênicos;
    - Expressão de genes heterólogos;
    - Desenvolvimento de ferramentas para triagem de antivirais;
    - Desenvolvimento de vacinas: atenuadas ou quiméricas.

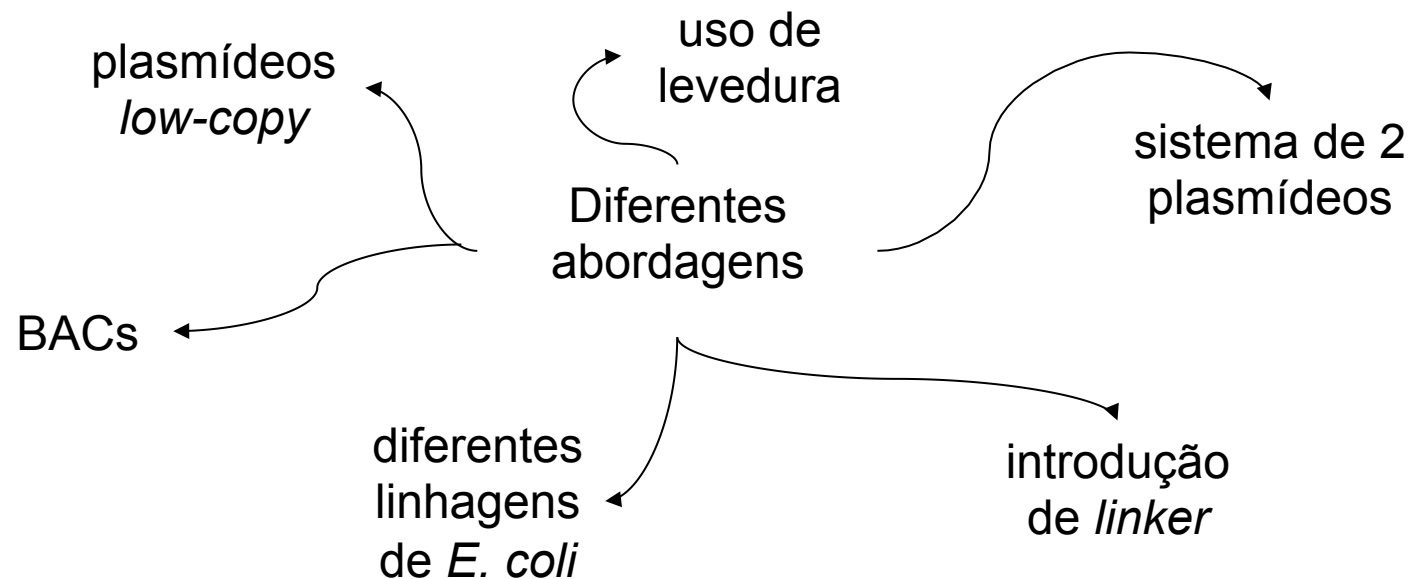
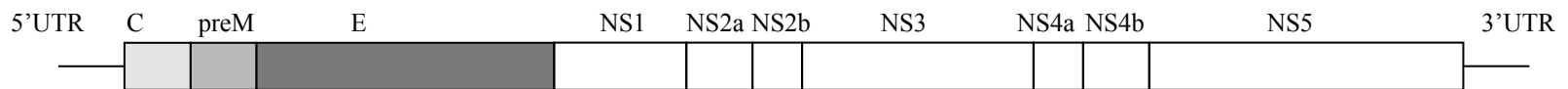


O sistema de genética reversa é uma poderosa ferramenta que permite a direta manipulação do genoma viral clonado



Geração de partículas virais infecciosas a partir do genoma viral clonado, clone Infeccioso.

# Uma das principais dificuldades no estabelecimento de um sistema de genética reversa para flavivírus é a instabilidade do cDNA clonado do genoma viral



## Construction and characterisation of a complete reverse genetics system of dengue virus type 3

Jefferson José da Silva Santos<sup>1</sup>, Marli Tenório Cordeiro<sup>1,2</sup>, Giovani Rota Bertani<sup>3</sup>, Ernesto Torres de Azevedo Marques<sup>1,4</sup>, Laura Helena Vega Gonzales Gil<sup>1/+</sup>

<sup>1</sup>Departamento de Virologia e Terapia Experimental, Centro de Pesquisas Aggeu Magalhães-Fiocruz, Recife, PE, Brasil

<sup>2</sup>Laboratório Central de Saúde Pública, Departamento de Saúde do Estado de Pernambuco, Recife, PE, Brasil

<sup>3</sup>Departamento de Bioquímica, Universidade Federal de Pernambuco, Recife, PE, Brasil <sup>4</sup>Department of Infectious Diseases and Microbiology, Center for Vaccine Research, University of Pittsburgh, Pittsburgh, PA, USA

## Full-length infectious clone of a low passage dengue virus serotype 2 from Brazil

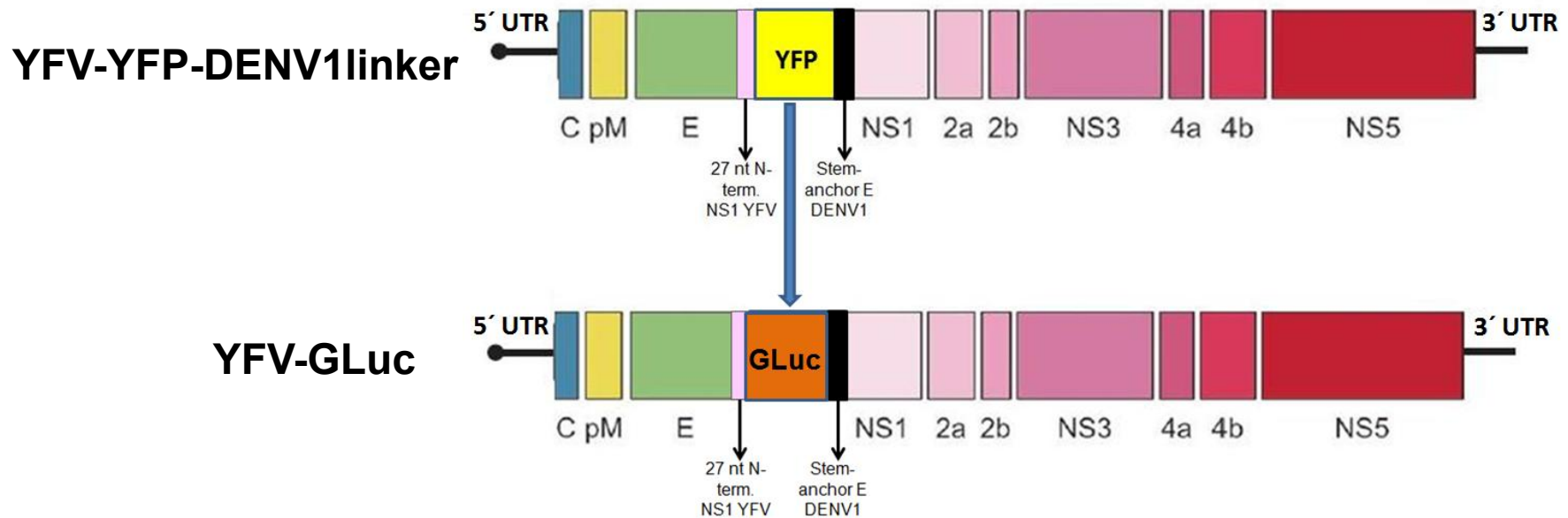
Jefferson José da Silva Santos<sup>1</sup>, Tereza Magalhães<sup>1</sup>, José Valter Joaquim Silva Junior<sup>1</sup>, Andréa Nazaré Monteiro Rangel da Silva<sup>1</sup>, Marli Tenório Cordeiro<sup>1,2</sup>, Laura Helena Vega Gonzales Gil<sup>1/+</sup>

<sup>1</sup>Fundação Oswaldo Cruz, Centro de Pesquisas Aggeu Magalhães, Laboratório de Virologia e Terapia Experimental, Recife, PE, Brasil

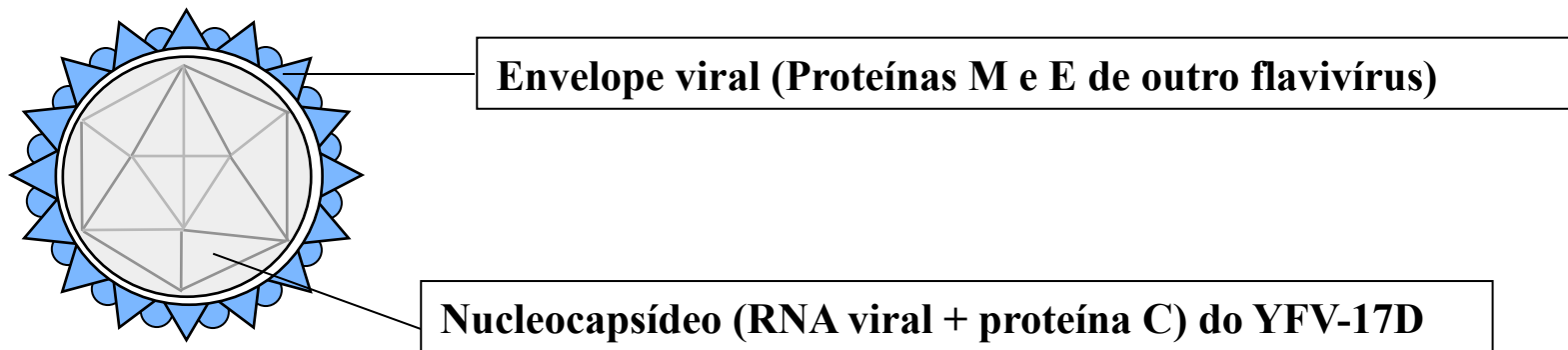
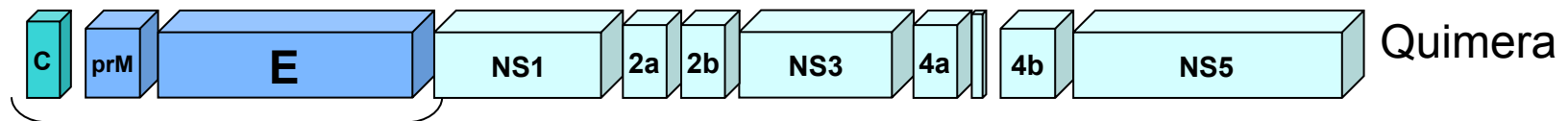
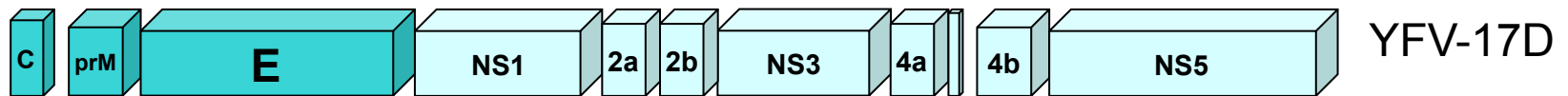
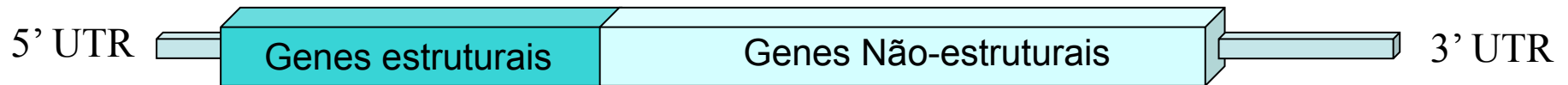
<sup>2</sup>Departamento de Saúde do Estado de Pernambuco, Laboratório Central de Saúde Pública, Recife, PE, Brasil

*Full-length dengue virus (DENV) cDNA clones are an invaluable tool for many studies, including those on the development of attenuated or chimeric vaccines and on host-virus interactions. Furthermore, the importance of low passage DENV infectious clones should be highlighted, as these may harbour critical and unique strain-specific viral components from field-circulating isolates. The successful construction of a functional Brazilian low passage DENV serotype 2 full-length clone through homologous recombination reported here supports the use of a strategy that has been shown to be highly useful by our group for the development of flavivirus infectious clones and replicons.*

# Vírus da febre amarela (YFV) repórteres



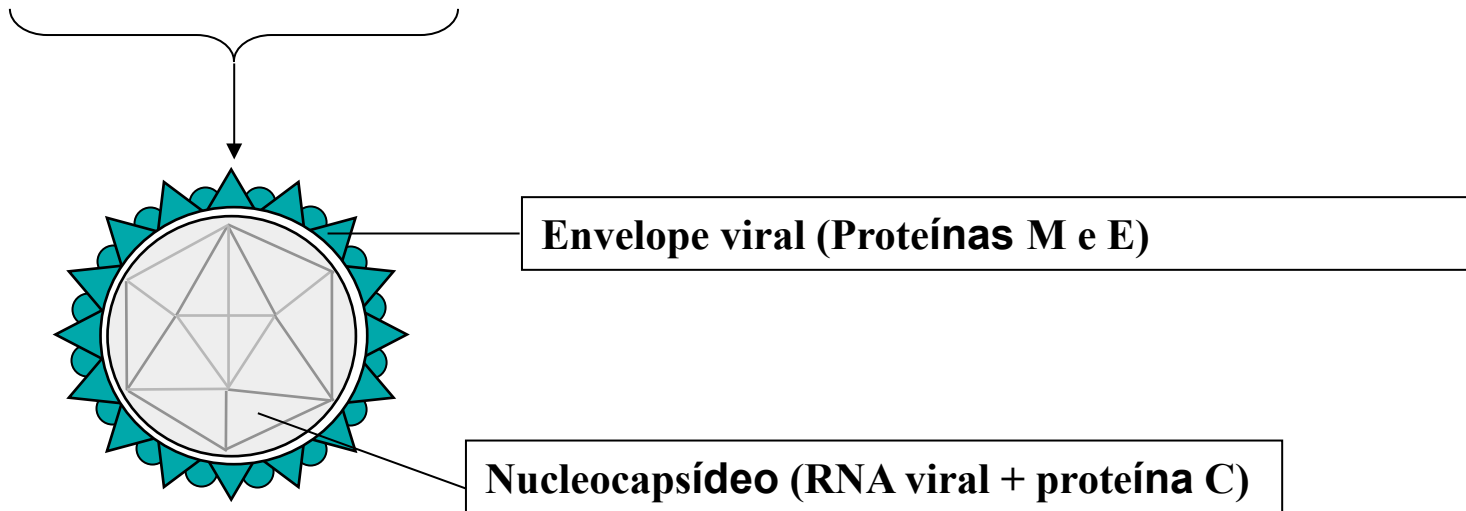
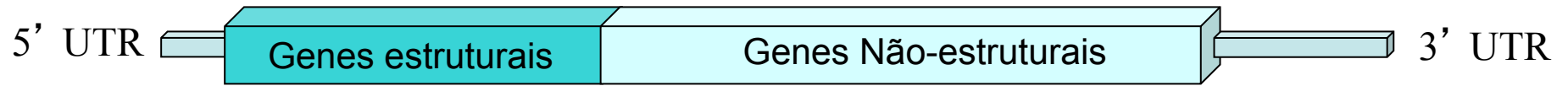
# Quimeras de YFV-17D



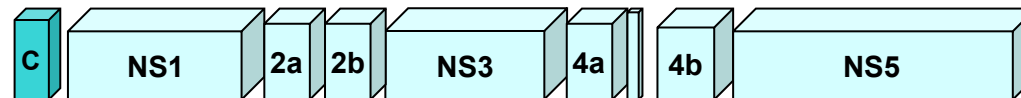
Quimeras de YFV: DENV-1, DENV-2, DENV-3, DENV-4, SLEV, ILHV, Rocio, WNV (2 tipos)  
- Vacinas e diagnóstico (NB2)



# Replicons: RNAs auto replicativos

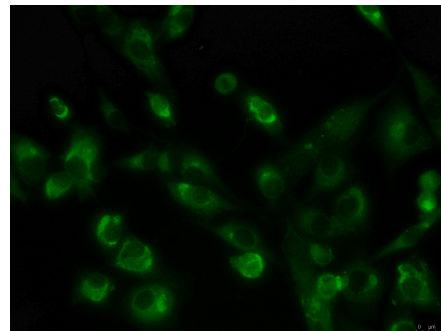
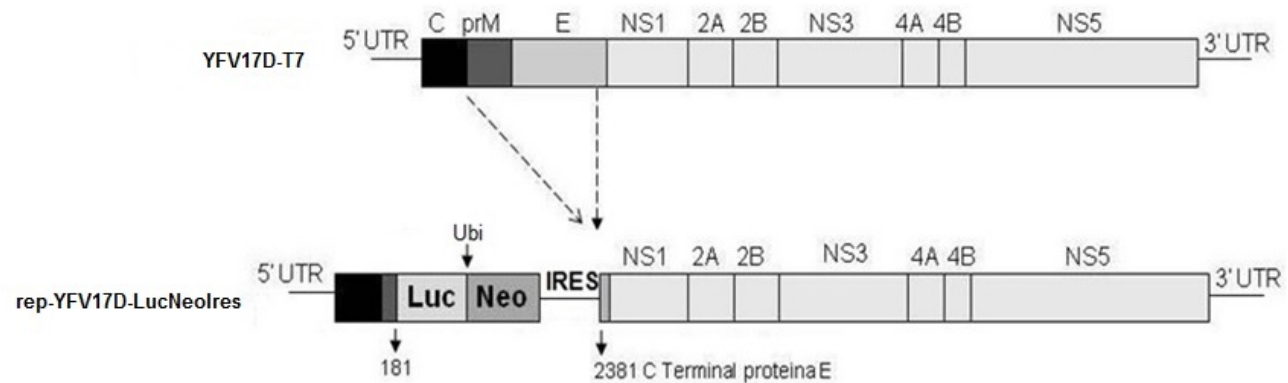


replicon YFV



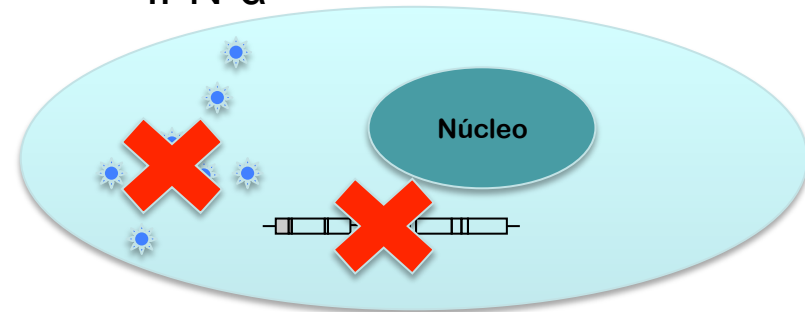
# Linhagem celular

## BHK-21-repYFV17D-LucNeoIres



Imunofluorescência da linhagem BHK21-repYFV-LucNeoIres resistente de Geneticina. Anticorpo policlonal anti-flavivírus

IFN- $\alpha$



# Triagem de 5200 extratos Naturais

- Coleção de extratos naturais do CPqRR-Fiocruz;
- Identificação de 83 extratos naturais com atividade antiviral para o YFV e dengue em cultivo celular.

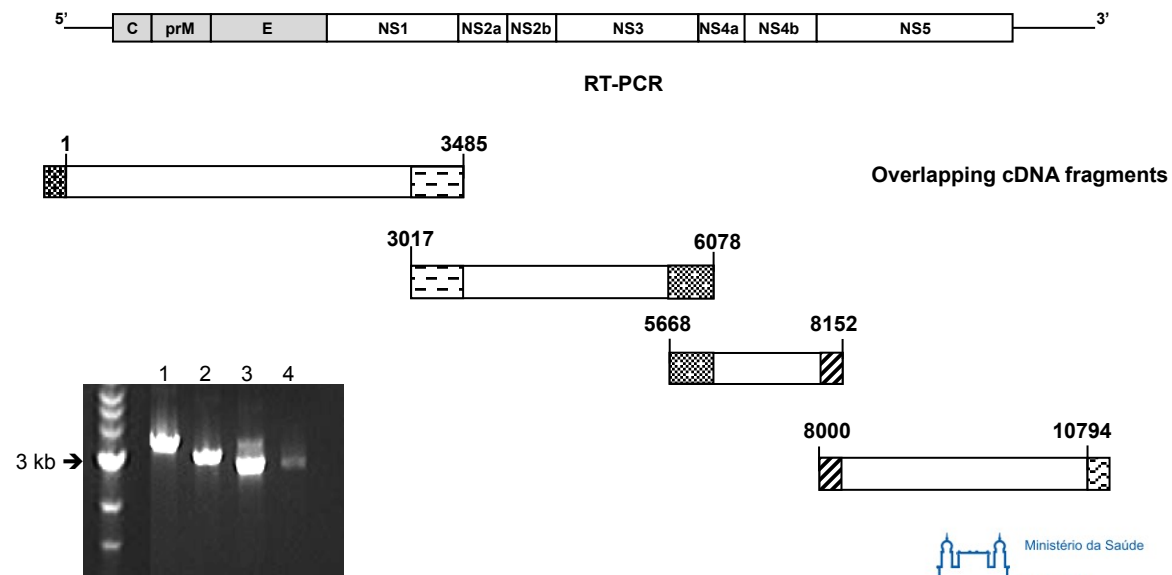
Porcentagem de Inibição da Infecção	YFV	DENV2
61 a 70%	-	2
71 a 80%	4	4
81 a 90 %	7	2
Acima de 91 % (IFN)	72 (87%)	75 (90%)
Total	83	83

## ❖ Replicação do genoma viral

# Sistema de genética reversa do ZIKV

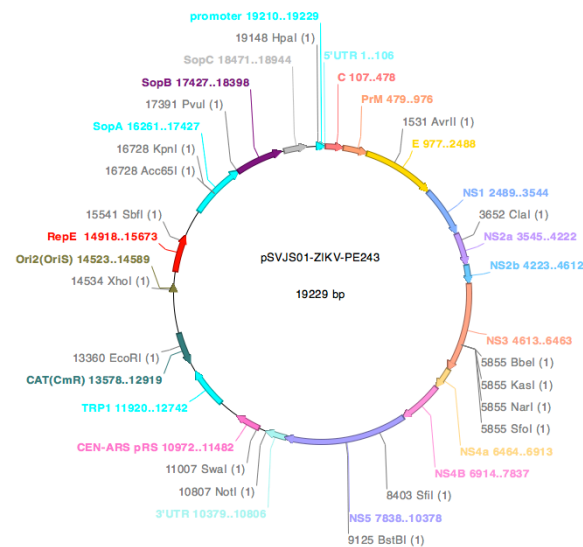
## ■ Desenvolvimento:

- ZIKV PE243/2015 (Dra. Marli T. Cordeiro)
- Clonagem por recombinação homóloga em levedura



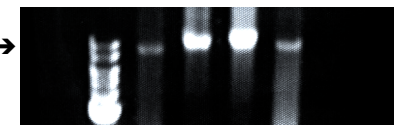
# Sistema de genética reversa do ZIKV

- Clonagem do genoma completo;
- Recuperação da partícula viral.



PCR do genoma completo do ZIKV

10,7 kb →



Ministério da Saúde

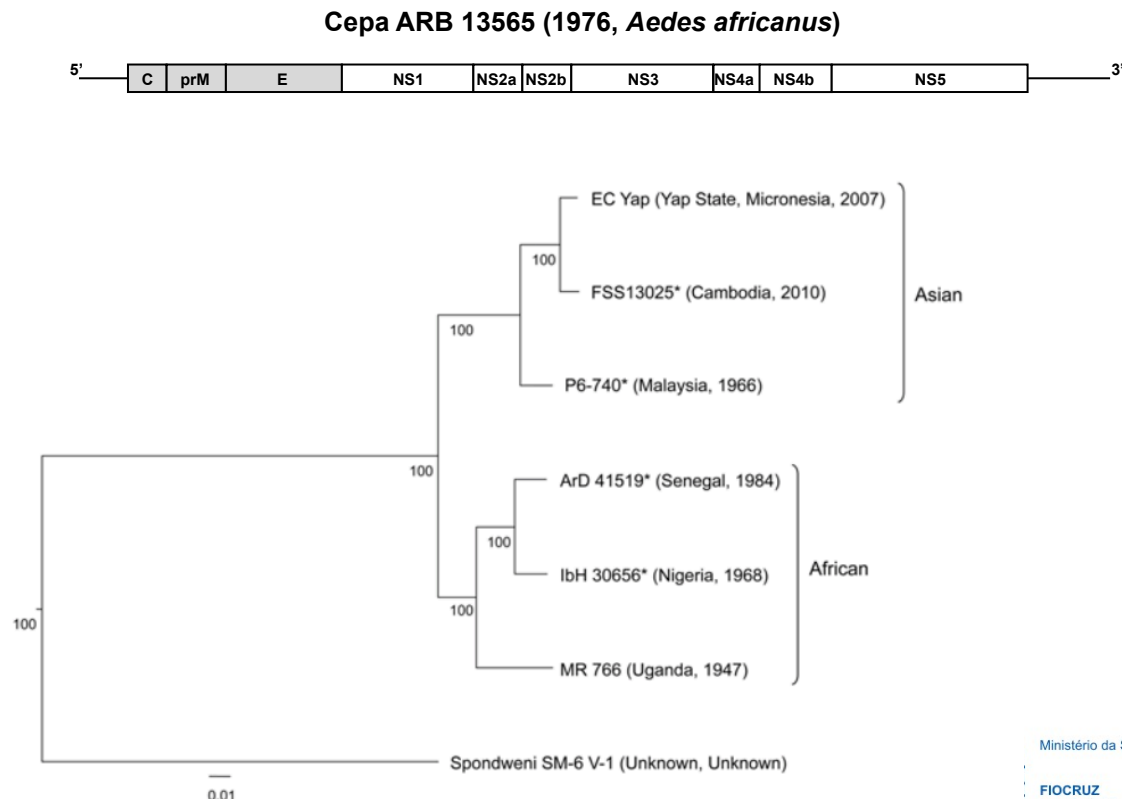
FIOCRUZ  
Fundação Oswaldo Cruz

Centro de Pesquisas Aggeu Magalhães

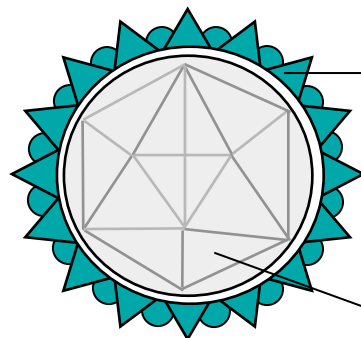
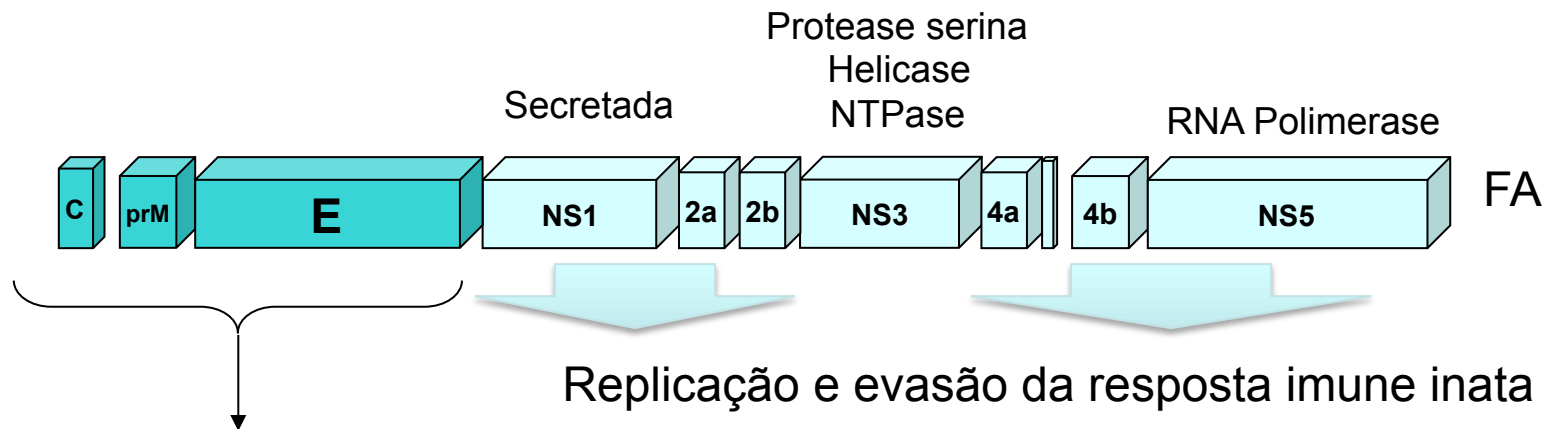
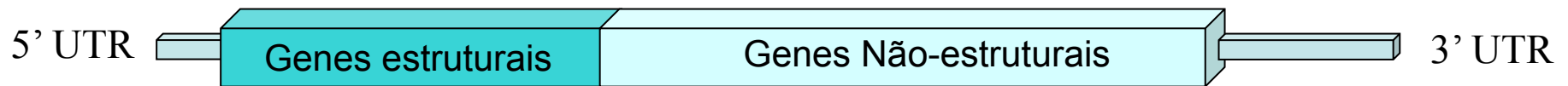


# Sistema de genética reversa do ZIKV

- Clone infeccioso da cepa africana ARB13565 (1976, *Aedes Africanus*)



# Sistema de genética reversa do ZIKV



**Envelope viral (Proteínas M e E)**  
**E: tropismo, ligação ao receptor, anticorpos neutralizantes**

**Nucleocapsídeo (RNA viral + proteína C)**

# Aplicações e perspectivas

- **Biologia molecular do vírus, competência vetorial e patogenia**
  - **Comparar  $\neq$  ZIKV: Africana x Asiática.**
    - **Replicação e tropismo *in vitro*;**
      - » Células de mamíferos e inseto.
    - **Replicação no mosquito;**
    - **Estudo de neurovirulência em animais;**
      - **Camundongos, embrião de galinha e zebrafish;**
        - » **Laboratório Nacional de Biociências, Campinas – SP.**

OPEN ACCESS Freely available online



## Real-Time Whole-Body Visualization of Chikungunya Virus Infection and Host Interferon Response in Zebrafish

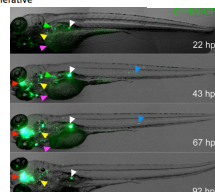
Nuno Palha<sup>1,2,3</sup>, Florence Guivel-Benhassine<sup>4,5</sup>, Valérie Briolat<sup>1,2</sup>, Georges Lutfalla<sup>6,7</sup>, Marion Sourisseau<sup>4,5,8a</sup>, Felix Ellett<sup>8b</sup>, Chieh-Huei Wang<sup>8</sup>, Graham J. Lieschke<sup>8</sup>, Philippe Herbomel<sup>1,2</sup>, Olivier Schwartz<sup>4,5</sup>, Jean-Pierre Levrard<sup>1,2\*</sup>

1 Institut Pasteur, Macrophages et Développement de l'Immunité, Department of Developmental and Stem Cells Biology, Paris, France, 2 CNRS URA2578, Paris, France, 3 Université Pierre et Marie Curie, Paris, France, 4 Institut Pasteur, Virus et Immunité, Department of Virology, Paris, France, 5 CNRS URA3015, Paris, France, 6 CNRS UMRS235, Dynamiques des Interactions Membranaires et Pathologiques, Montpellier, France, 7 Université Montpellier II, Montpellier, France, 8 Australian Regenerative Medicine Institute, Monash University, Clayton, Victoria, Australia

ZEBRAFISH  
Volume 11, Number 1, 2014  
© Mary Ann Liebert, Inc.  
DOI: 10.1089/zeb.2013.0920

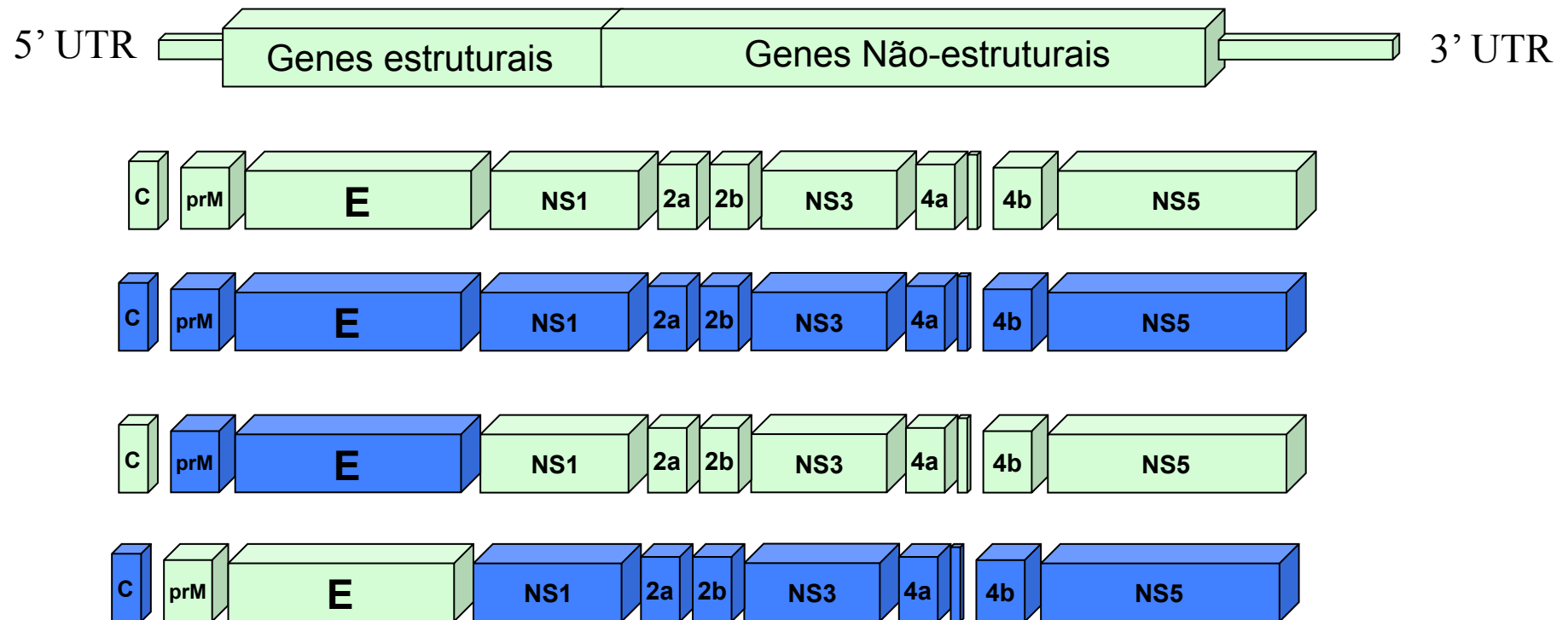
## Zebrafish: Modeling for Herpes Simplex Virus Infections

Thessicar Evadney Antoine,<sup>1</sup> Kevin S. Jones,<sup>2</sup> Rodney M. Dale,<sup>3</sup> Deepak Shukla,<sup>1</sup> and Vaibhav Tiwari<sup>1,4</sup>



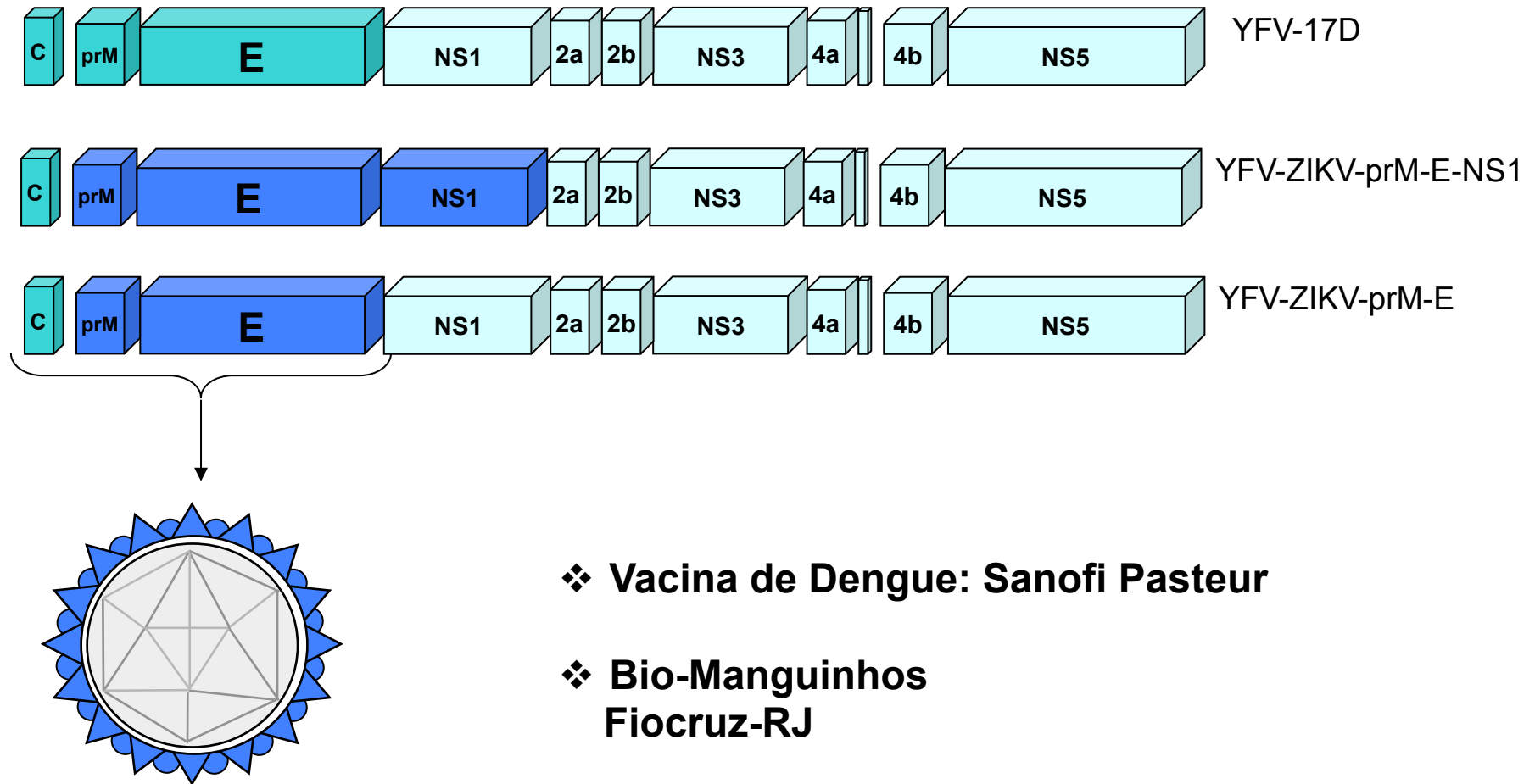
# Aplicações e perspectivas

- Asiática ≠ Africana:
  - Neurovirulência e replicação.
- Construção de quimeras e mutantes;
- Quimeras com outros flavivírus.



# Desenvolvimento de Vacina

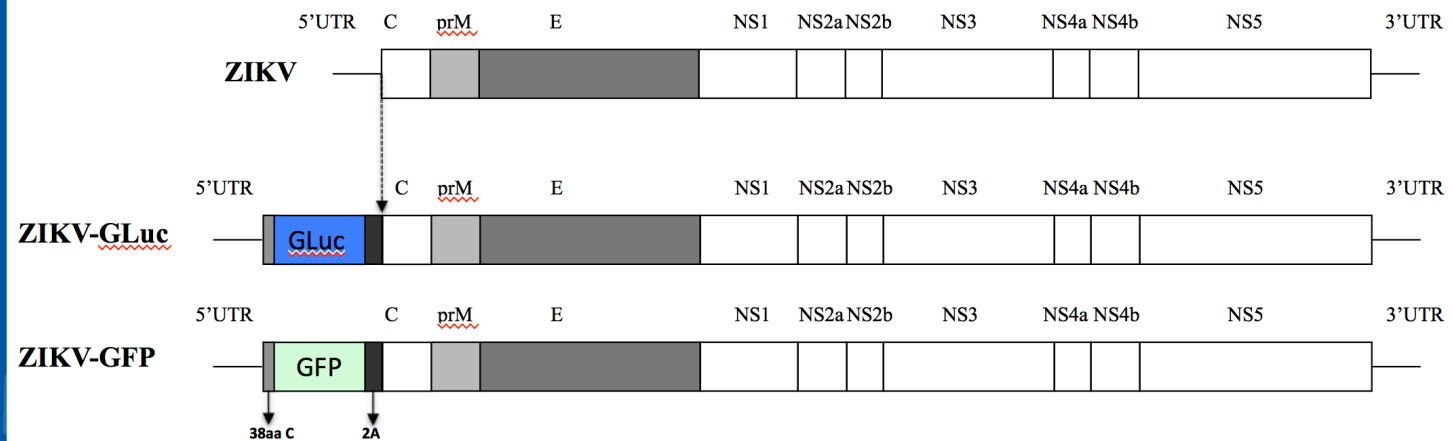
- Vacina quimérica: YFV-17D e ZIKV





# Aplicações e perspectivas

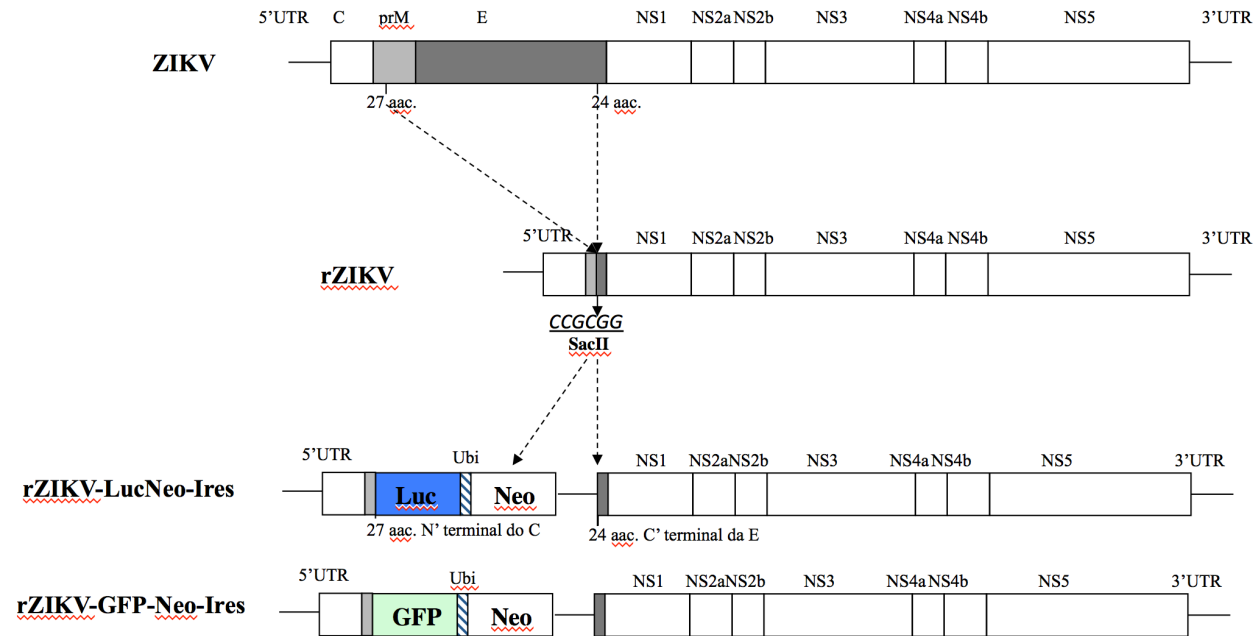
## ■ Desenvolvimento de vírus repórteres



## ■ Aplicações:

- Patogenia e replicação viral:
  - *In vivo* ou *in vitro*;
- Competência vetorial;
- Outras...

# Replicons Bicistrônicos repórteres



## ■ Aplicações

- Pesquisa de antivirais;
- Estudo da biologia molecular do ZIKV;
- Evasão do sistema imune;
- Outras...

# Agradecimentos

- **Departamento de Virologia – CPqAM-Fiocruz**
  - Dra. Marli Tenório Cordeiro;
  - Alunos de pós-graduação, pós-docs e técnicos.
- **Colaboradores:**
  - **Laboratório Nacional de Biociências, Campinas-SP.**
    - » Dr. Kleber Franchini
    - » Dr. Lúcio Freitas
    - » Dr. Márcio Chaim
    - » Dr. José Xavier Neto
  - **Centro de Pesquisas René Rachou, CPqRR - Fiocruz**
    - » Dra. Tânia Almeida e Dr. Carlos Zani
  - **Dr. Marcos Freire, Bio-Manguinhos.**
  - **Dr. Marcos Sorgine, UFRJ.**
  - **Dr. John Hiscott, Instituto Pasteur, Itália.**
  - **Dra. Nolwenn Jouvenet, Instituto Pasteur, França.**
  - **Dr. Alessandro Marcello, International Centre for Genetic Engineering and Biotechnology – ICGEB, Itália.**





Ministério da Saúde

FIOCRUZ  
Fundação Oswaldo Cruz

Centro de Pesquisas Aggeu Magalhães

# Obrigada!

[laura@cpqam.fiocruz.br](mailto:laura@cpqam.fiocruz.br)

[lgilfiocruz@gmail.com](mailto:lgilfiocruz@gmail.com)



*Escuela de Salud Pública*

# Situation and response to Zika epidemic in Colombia

Lyda Osorio MD PhD  
School of Public Health  
Universidad del Valle Cali, Colombia  
lyda1oso@gmail.com



March 23th 2016: peace promise



NACIÓN | 2014/02/08 03:00

## ¿Puede Colombia reconciliarse?

Nace una gran iniciativa, Reconciliación Colombia, que busca tender puentes en un país lleno de desconfianza, rabia y estigmas.



□ César Montealegre, finquero de Caquetá, junto a Luis Moreno, un exguerrillero del frente de las Farc que lo secuestró en 1999. Trabajan juntos hace ocho años.



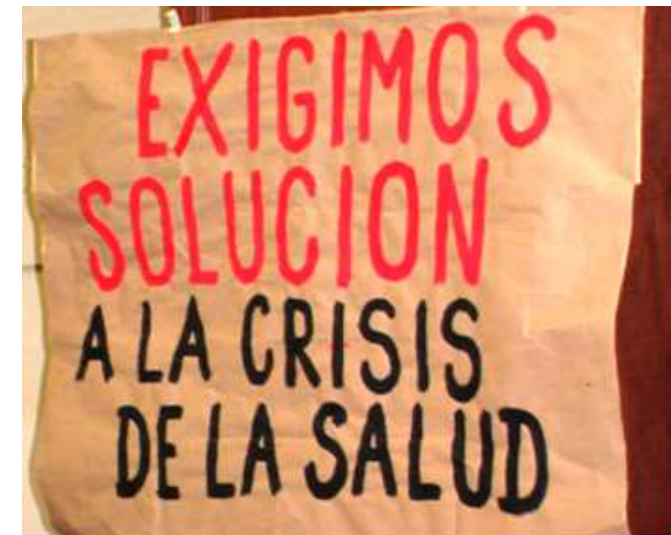
\*Colombia Population 2016: 48,747,632

\*Births 2013: 653,635

98% born in hospital, 53% subsidized, 4,7% uninsured

Health system: private and public insurance  
Health sector reforms 2014-2015

Public health: Decentralization (AIP)



**NOCHE DE MONSTRUOS POR EL H.U.V.  
ESPANTANDO CORRUPTOS.**

**RUTA:** UNIVERSIDAD DEL VALLE | SEDE MELENREZ -  
CALLE STAYO | PARQUE DE LAS BANDERAS

**JUEVES 29 DE OCTUBRE DE 2015**

**HORA: 4:00 PM**

**NOTA:** LA MARCHA SERA NOCTURNA, HARRAN FAROLES Y ANTORCHAS, NO SE PUEDE LLEVAR ANTIFAZ/O ELEMENTOS QUE QUIERAN LA CARA.

 **SALVEMOS EL HUV**

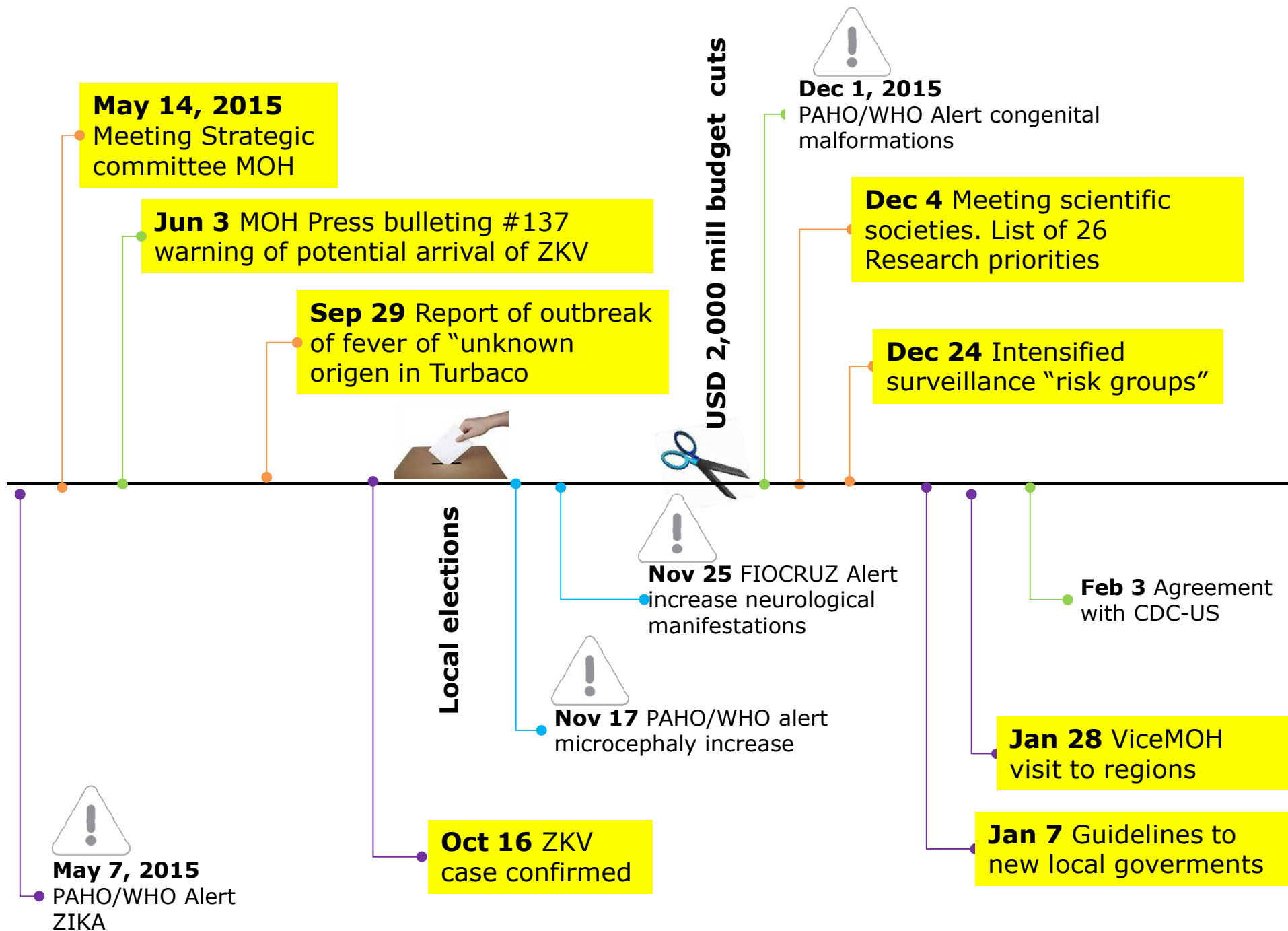
29 octubre, 2015

IMAGENES DE  
CRONOGRAMA DE  
ACTIVIDADES

**“TRIKI TRIKI,  
HALLOWEEN,  
QUIERO SALUD  
PARA MÍ”**

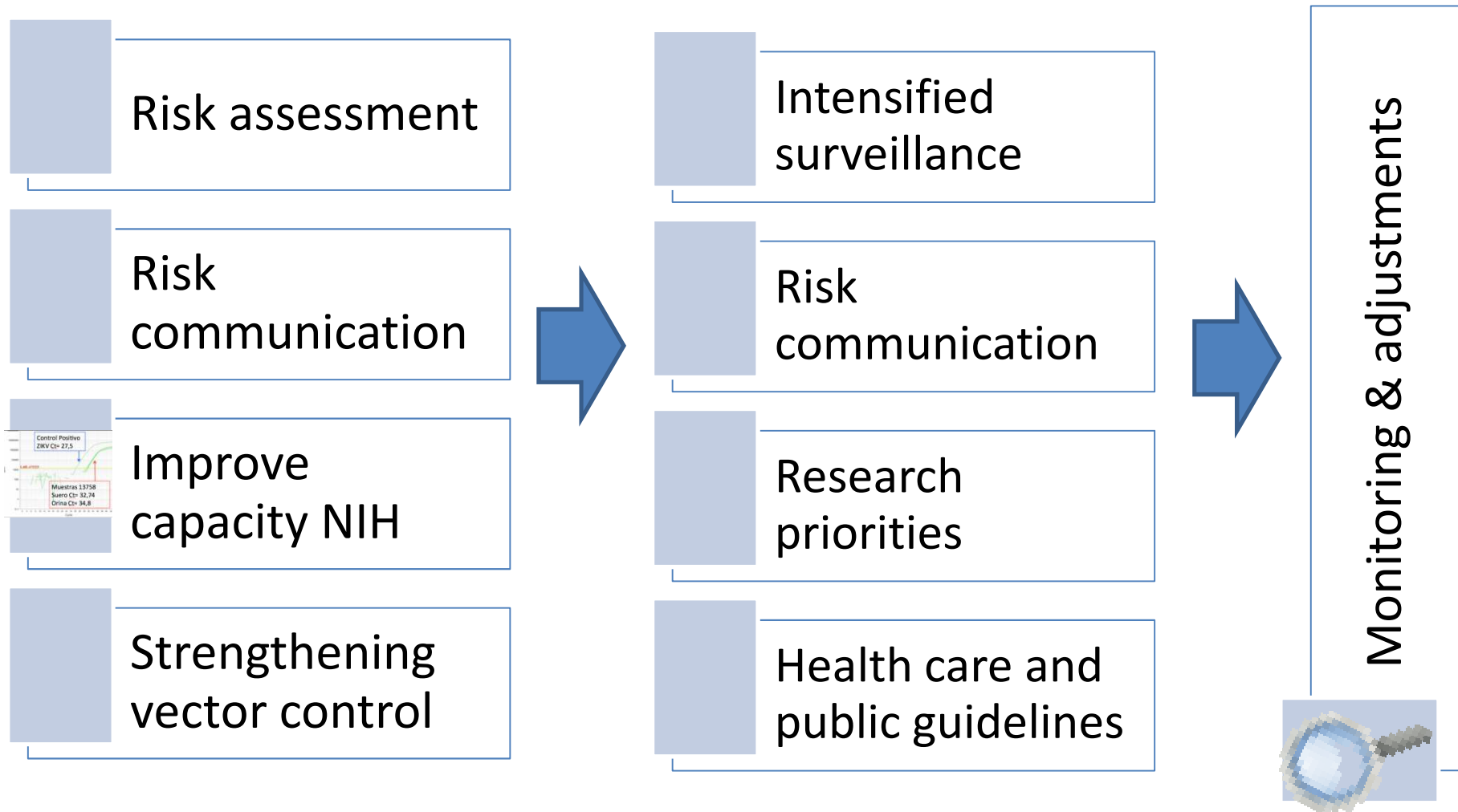
Source: DANE

[www.salvemoselhuv.com](http://www.salvemoselhuv.com)



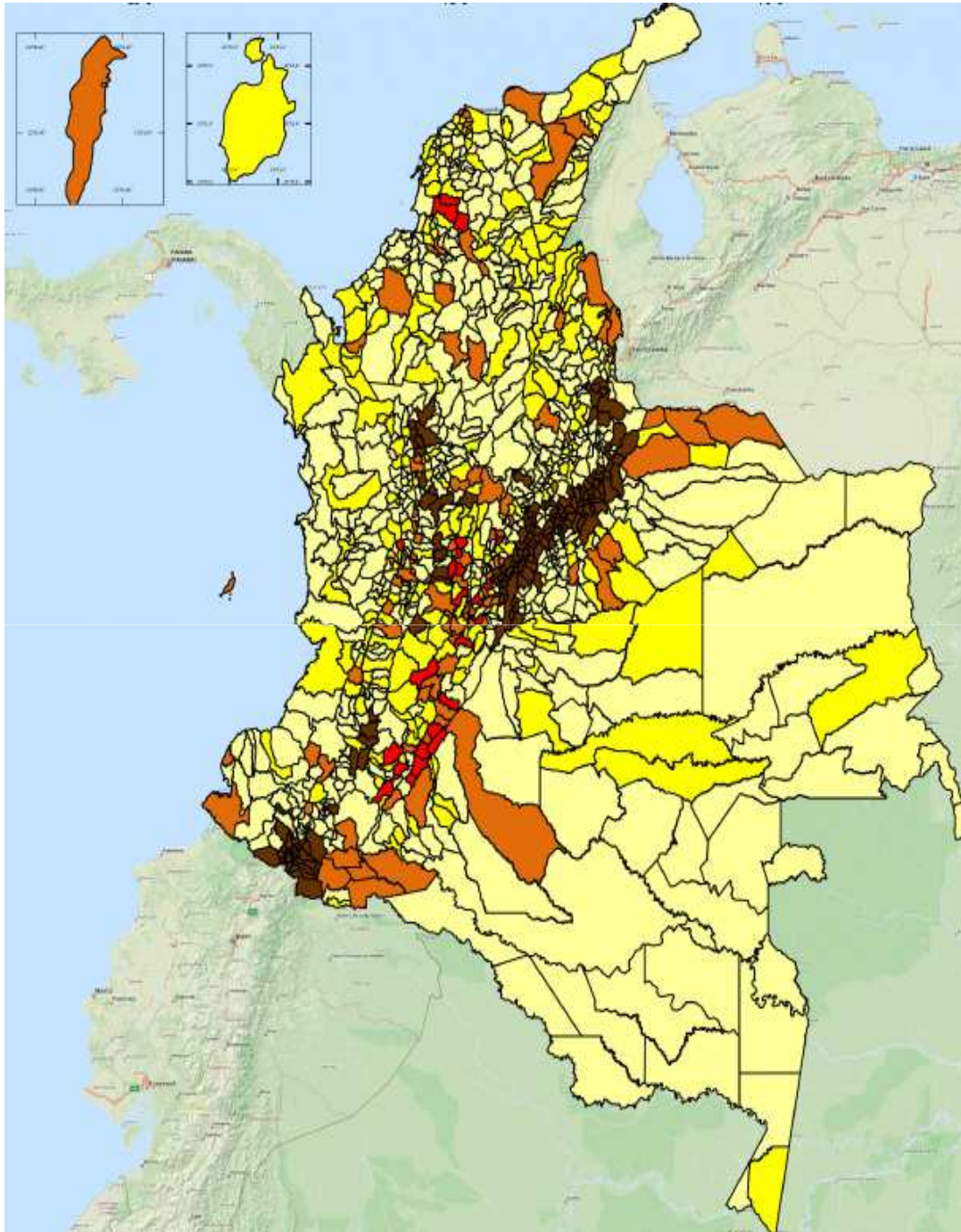
Adapted from: NIH presentation Zika forum

# Zika national response action plan deployment



Adapted from: NIH presentation Zika forum





## Prioritization of municipalities based on Dengue, Chikungunya and Zika cases and water shortage

Very high= 27 municipalities

High= 94 municipalities

Moderate= 233 municipalities

Tolerable = 597 municipalities

No risk= 171 municipalities

Elaborado por: Grupo ETV – INS  
DEYD – Minsalud



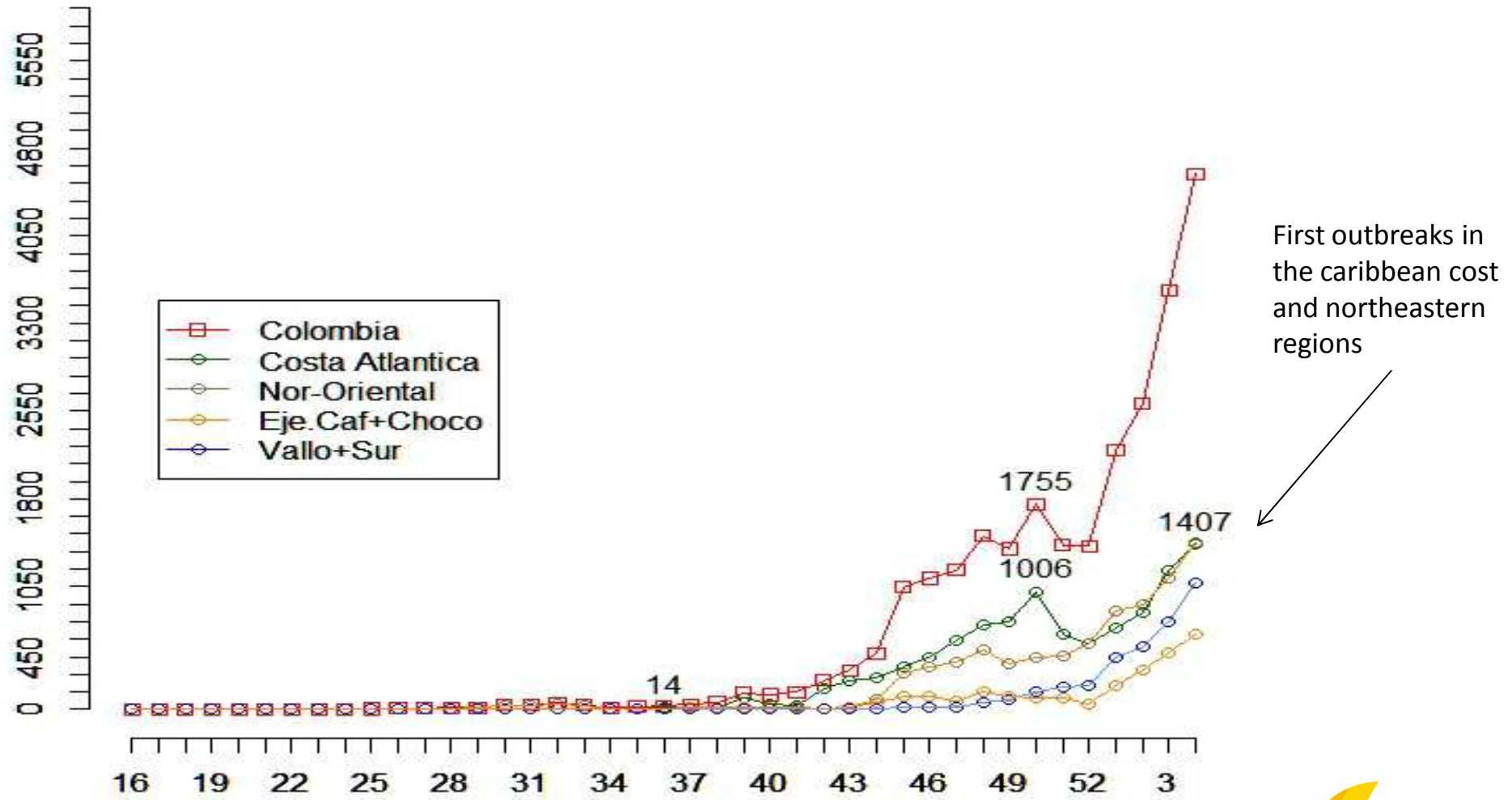
# Challenges in vector control

- Focalization of control and behavioural change strategies at small scale (neighborhoods)
- Entomological surveillance does not measure productivity of breeding sites
- Field workers subject to short contracts (actions are not continuos)
- Water supply shortage



Source: Biomedica 2013;33(Supl.1):130-41

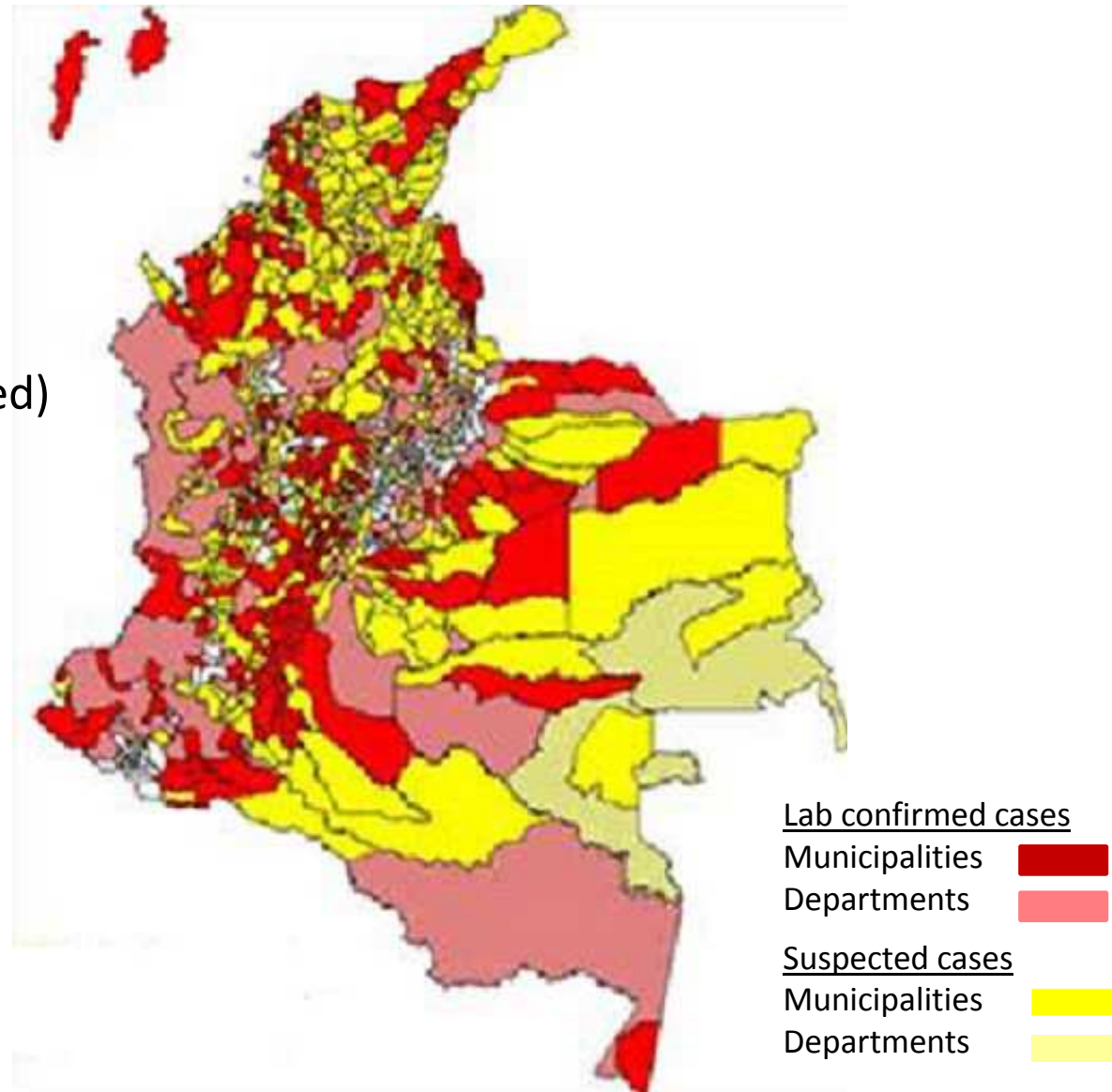
# Zika reported cases in all Colombia and by sub-region to wk 4 2016



# Zika reported cases to wk 6 2016 by municipality and department N=37,111

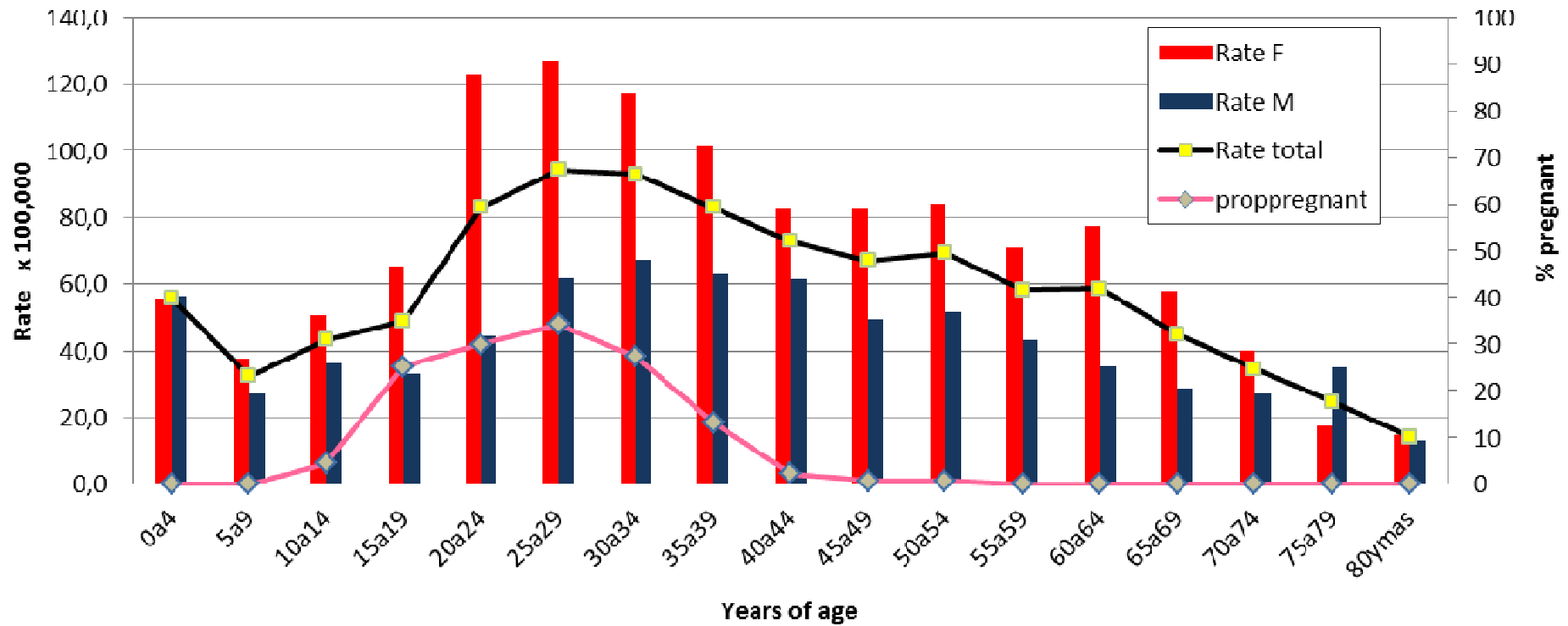


6,353 (17% of all reported)  
522 lab confirmed



Source: SIVIGILA

# Zika incidence rate per sex and age group in Valle del Cauca department to wk 7 2016



Source: SIVIGILA

# Research studies

## Pregnant women cohort (improved surveillance)

### Objectives:

- Spectrum of outcomes
- Incidence risk of different outcomes in zika lab confirmed and symptomatic pregnant women
- Risk factors

## Neurologic manifestations case series and case-control study

### Objectives:

- Clinical and epidemiological characterization
- Association with arboviruses
- Initial fisiopathogenesis

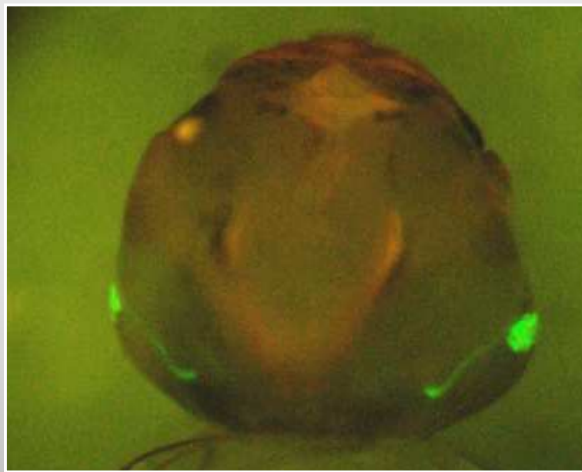
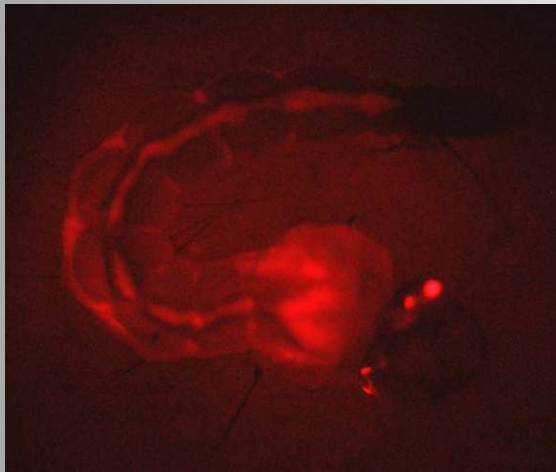


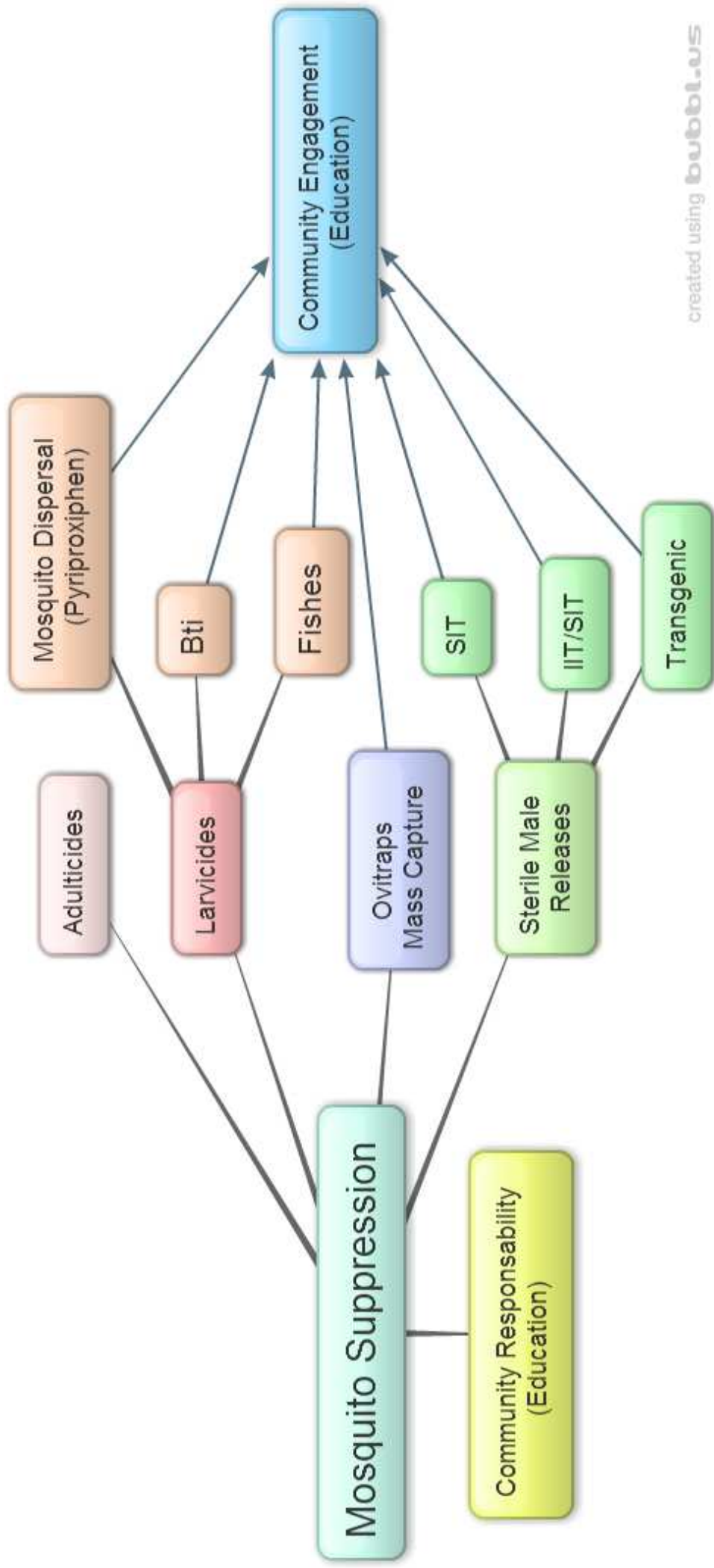
¡Gracias!



# Integrate Control for *Aedes aegypti* Population Suppression

Margareth L. Capurro  
mcapurro@icb.usp.br





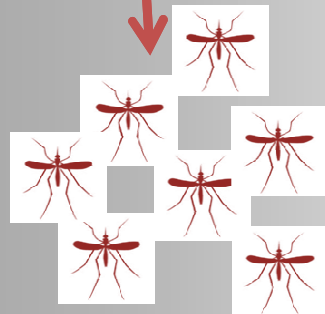
# Sterile Insect Technique (SIT)



## 1. MALE STERILISATION



Irradiation



## 2. RELEASE



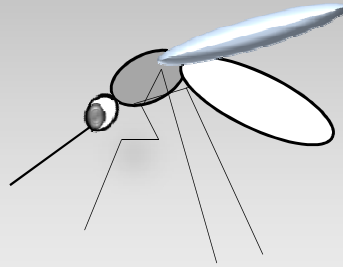
## 3. POPULATION SUPPRESSION

### Birth Control Method:

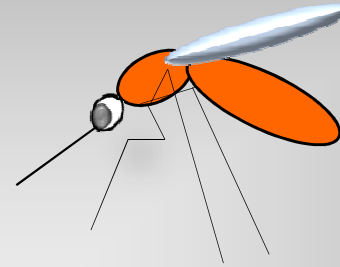
- Mass rearing
- Sex separation
- Sterilization (irradiation)
- Packing, transport, release
- Sterile matings  
= no offspring

# The Wolbachia suppression approach (IIT/SIT)

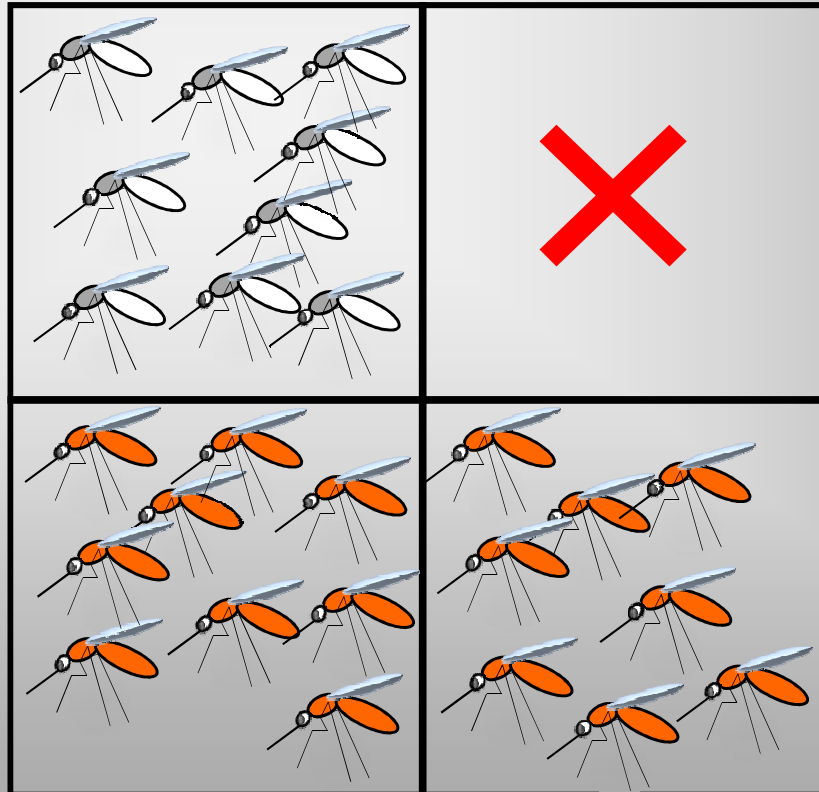
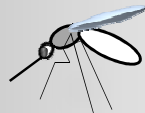
uninfected



infected



uninfected



Population  
Suppression





# SIT X IIT/SIT

## SIT

- Male sterilization
- 70 Gy

## IIT/SIT

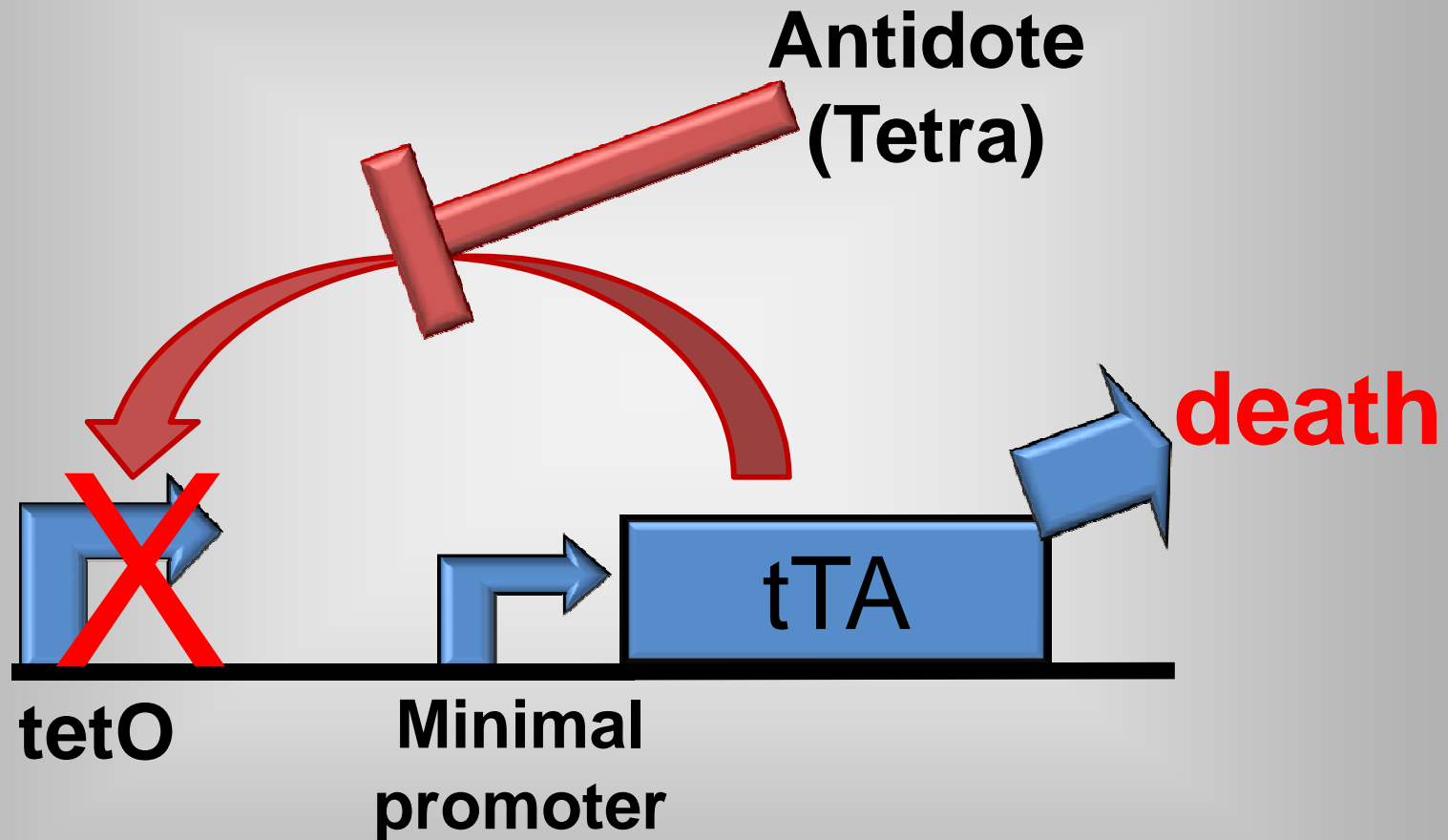
- Male incompatibility
- Female sterilization
- 28 – 30 Gy

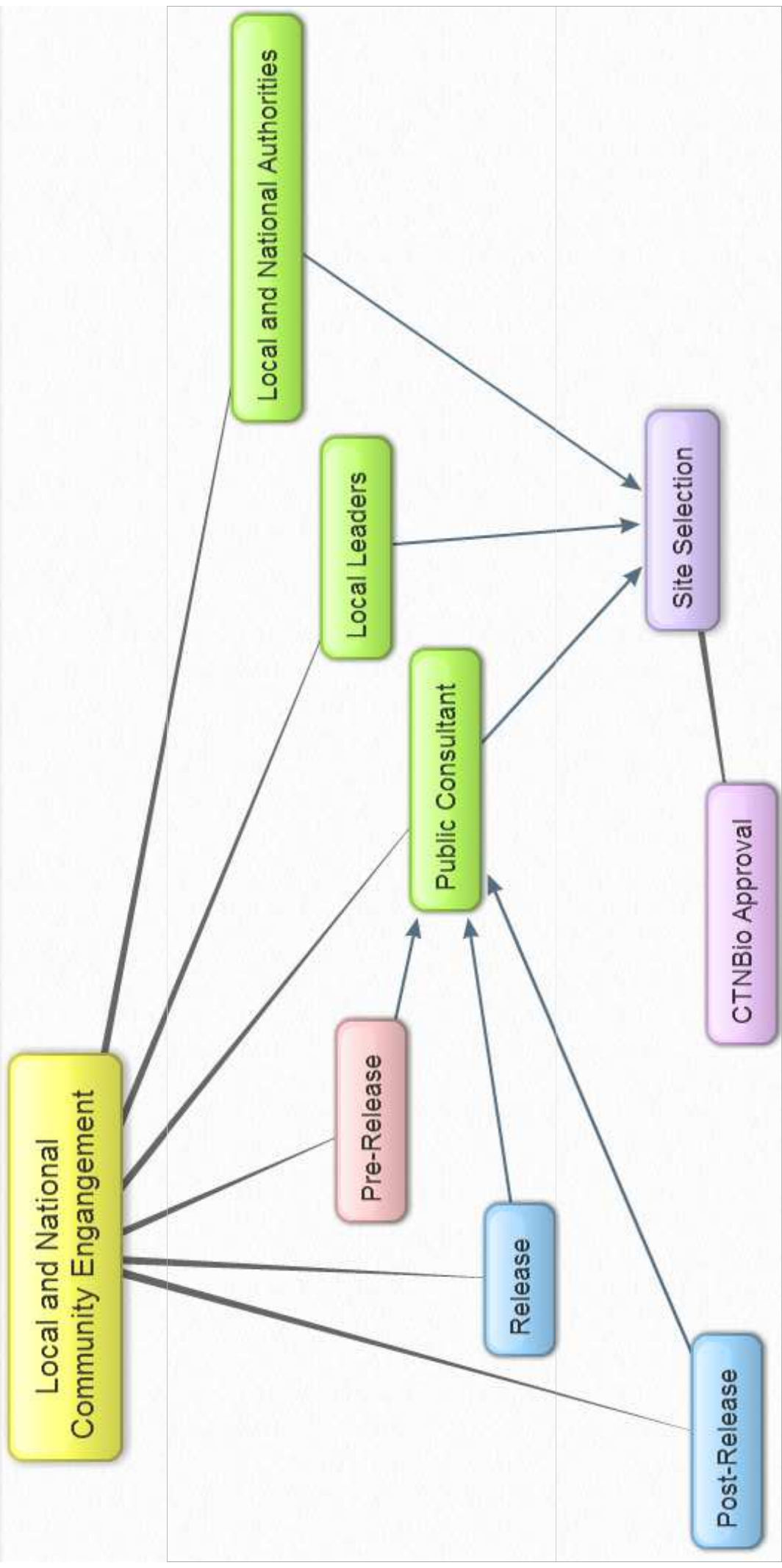
# Open Field Release of OX513A *Aedes aegypti* Transgenic line evaluation



**Projeto Aedes Transgênico**

Repressive of Insects carrying a  
Dominant Lethal gene (RIDL) – From  
OXITEC Biotech (UK)





# *Aedes aegypti* Production (UPAT)

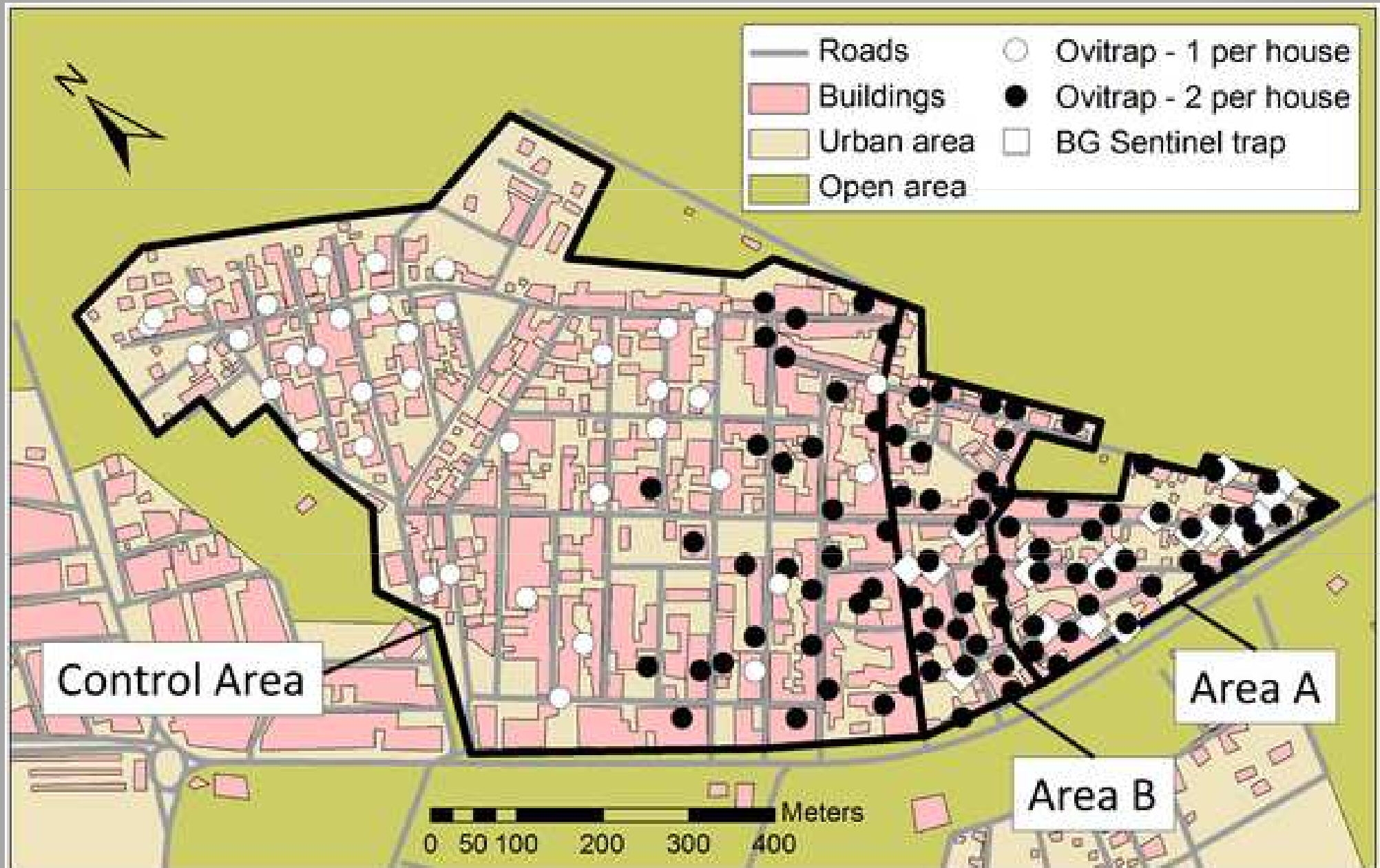


**COLONY**  
**4 to 6 million eggs/week**

**Males for releases**  
**1,5 million/week**



# Itaberaba – Field site

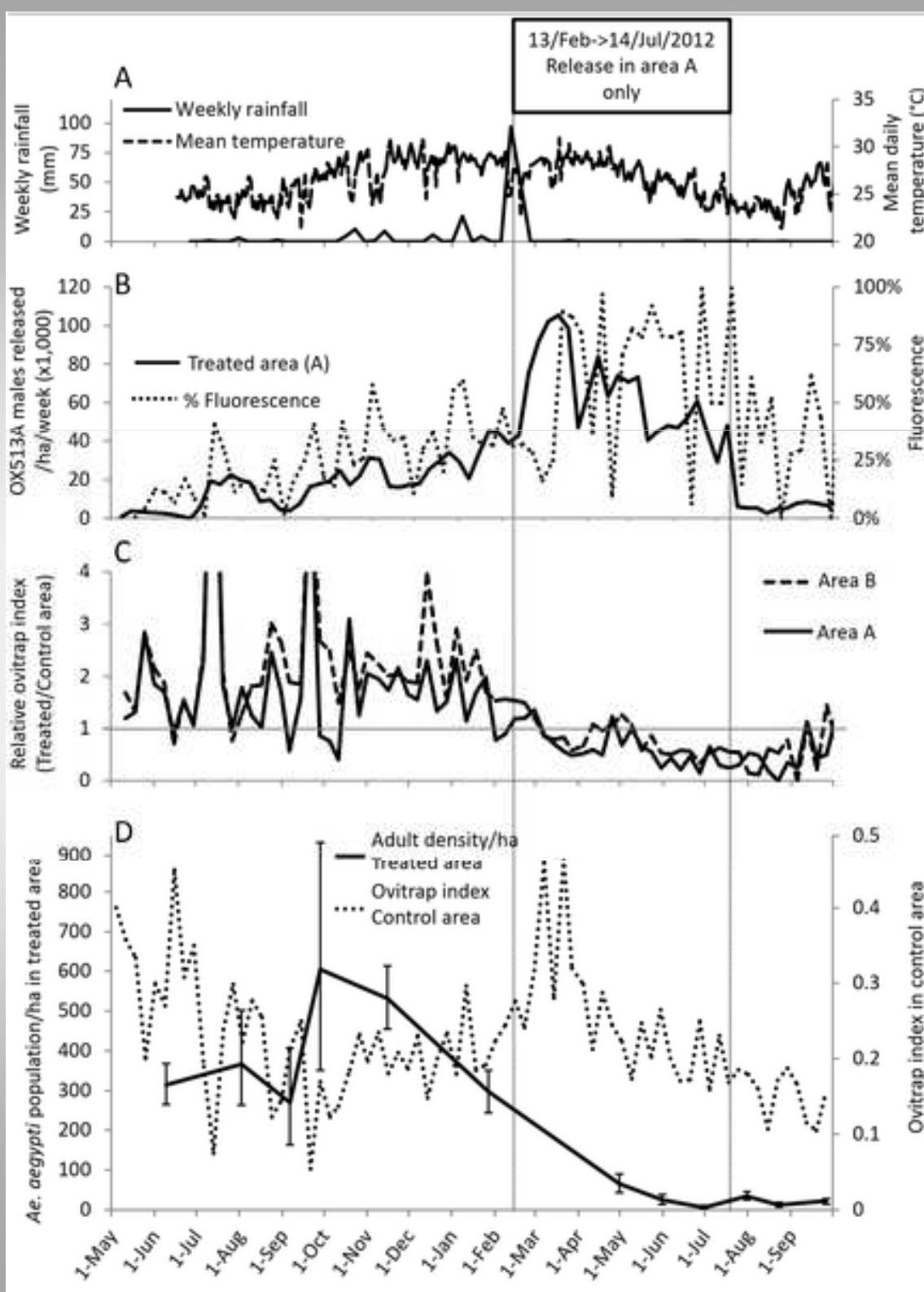


RESEARCH ARTICLE

# Suppression of a Field Population of *Aedes aegypti* in Brazil by Sustained Release of Transgenic Male Mosquitoes

Danilo O. Carvalho<sup>1,2\*</sup>, Andrew R. McKemey<sup>1,4\*</sup>, Luiza Garziera<sup>3</sup>, Renaud Lacroix<sup>1</sup>, Christl A. Donnelly<sup>1</sup>, Luke Alphey<sup>1,5,6</sup>, Aldo Malavasi<sup>3</sup>, Margareth L. Capurro<sup>2,7</sup>

PLOS Neglected Tropical Diseases | DOI:10.1371/journal.pntd.0003864 July 2, 2015







# New Project – Jacobina - Bahia





# Pupa transportation (LEMI)



C25



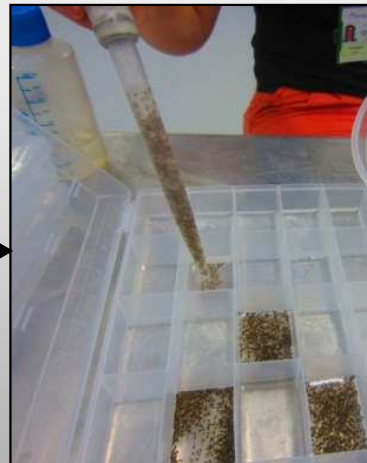
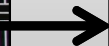
BOD 16°C ON



180,000 per container



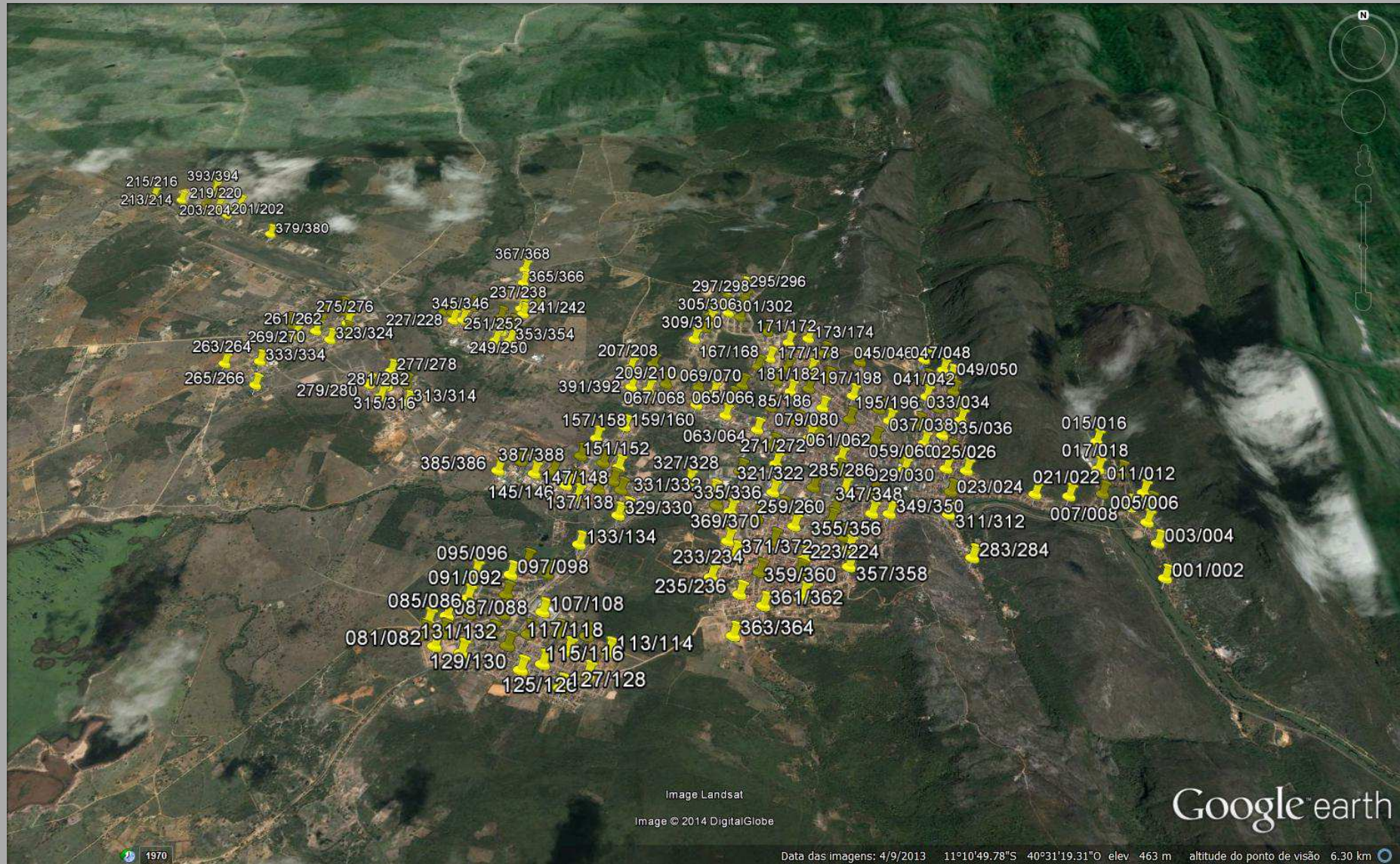
Arriving at LEMI  
Emergency, Monitoring and Information Lab



Preparation for release

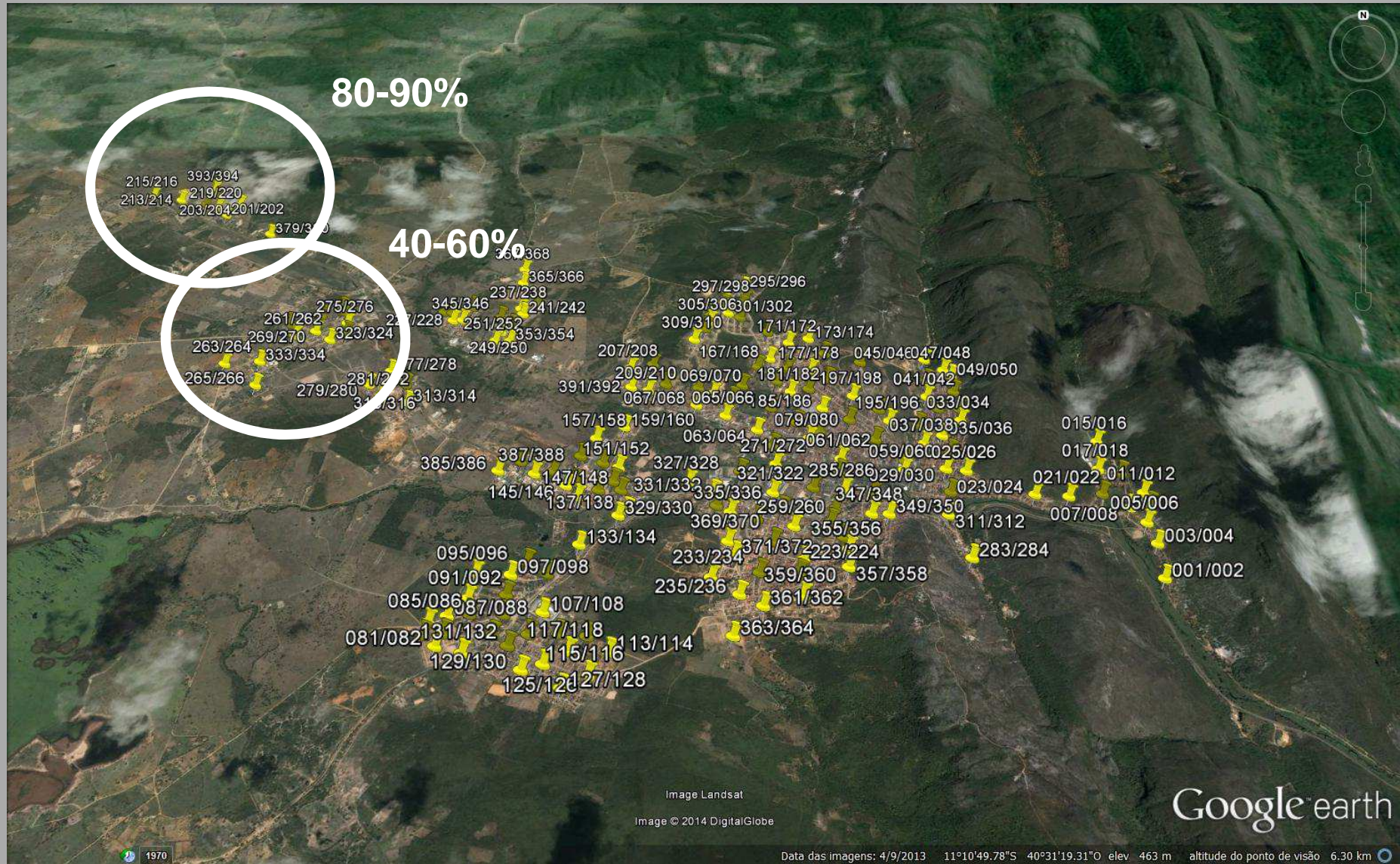


# New Project – Jacobina - Bahia





# New Project – Jacobina - Bahia



## How to implement Transgenic mosquitoes in Integrate Control Programs?

- Egg distribution is easy
- Hatch centers – no larvae sorter
  - no tetracycline needs
  - after release no offspring

Improving transgenic lines  
*Aedes aegypti* and *Aedes albopictus*

- Producing GSS (Genetic Sexing Strain)
- Producing Sterile male strain (no Larvae)
- Use of tetracycline only in colonies

# Esterilização Genética Condicional

1° condição: Gene desativado

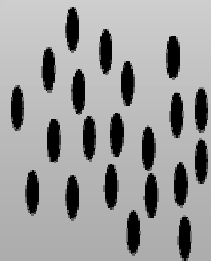
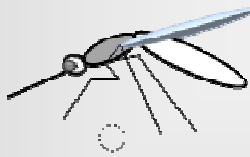


Transgênico



Liberação

Selvagem



Ovos viáveis

2° condição: Gene ativado

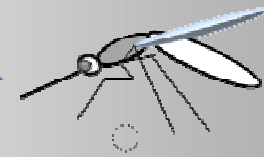


Transgênico



Liberação

Selvagem



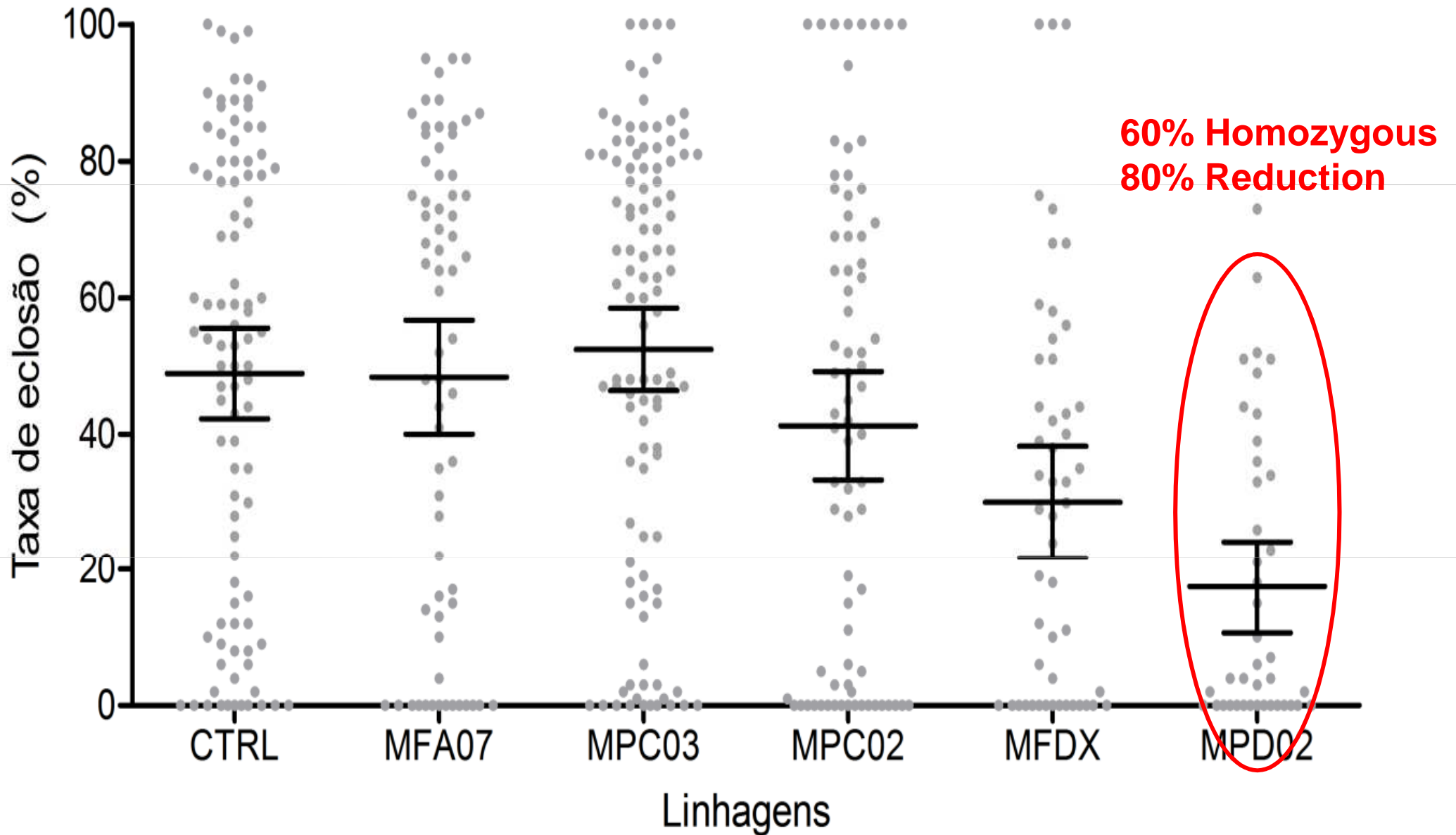
Ovos inviáveis

# Sterile Conditional Construct (SCC) Homozygous generation

Strain	Generation					
	F2	F3	F4	F5	F6	F7
MFA07	20%	35%	45%	55%	70%	85%
MPC02	20%	40%	50%	55%	65%	70%
MPC03	25%	45%	60%	70%	75%	90%
<b>MPD02</b>	<b>20%</b>	<b>35%</b>	<b>40%</b>	<b>55%</b>	<b>60%</b>	- *
MPD01	15%	25%	30%	40%	50%	- *
MFDX	20%	35%	40%	55%	65%	- *

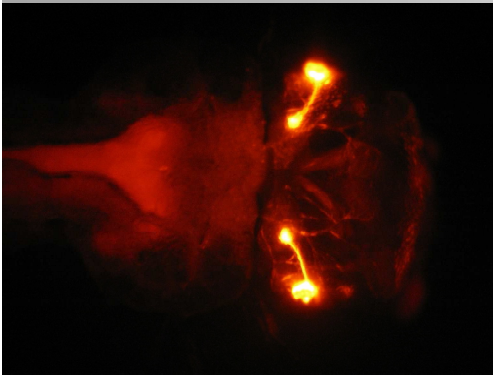


# Sterile Conditional Construct (SCC)

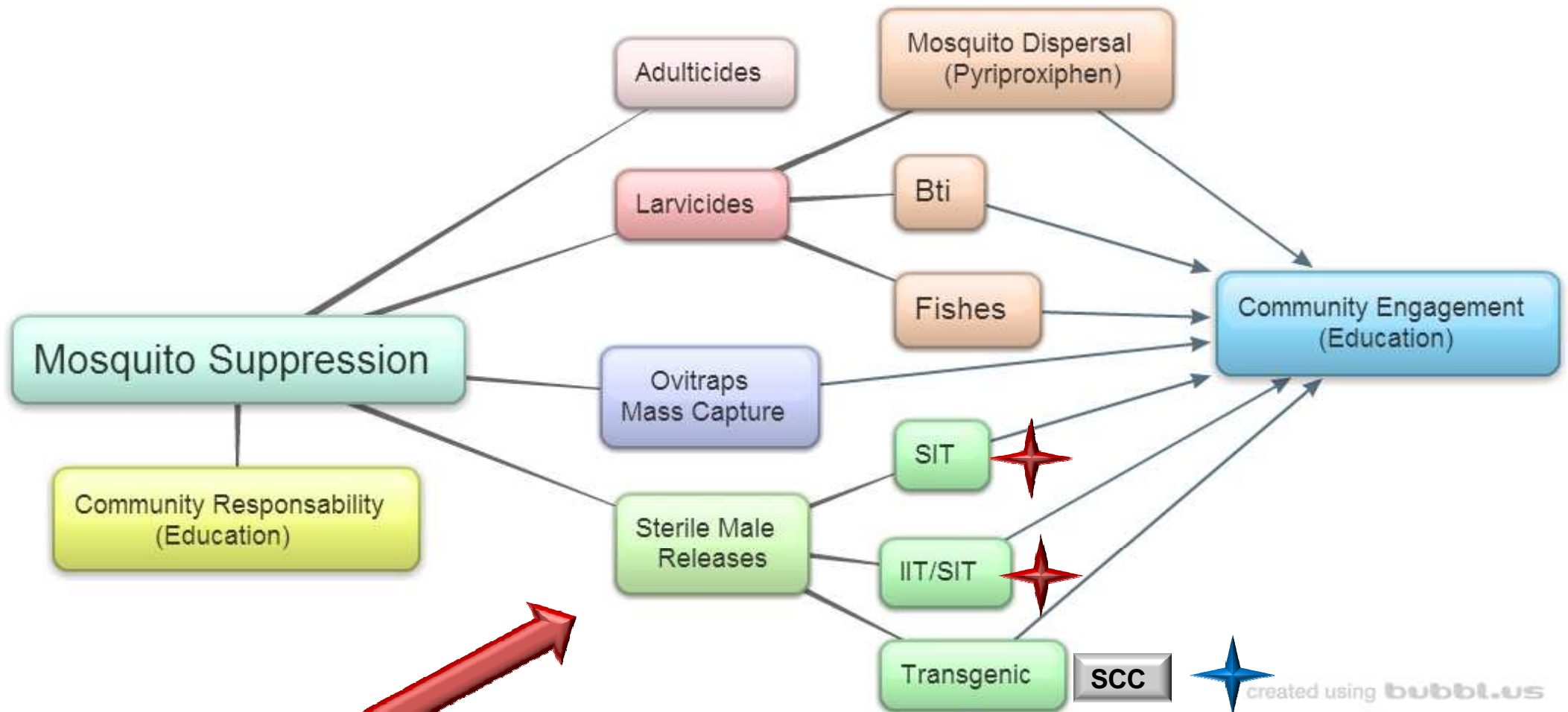


## Improving transgenic lines *Aedes aegypti* and *Aedes albopictus*

- Producing GSS (Genetic Sexing Strain)
- Producing Sterile male strain (no Larvae) ✓
- Use of tetracycline only in colonies ✓



# Production for Release



★ 2016

★ 2017

Capacity: 12 million males for release

# Moscamed Brasil

## UPAT



## LEMI



# Universidade de São Paulo



INCT - EM  
PRONEX/DECIT

# Viral metagenomics as a tool to identify new pathogens directly in the human samples: **Zika outbreak**

**Renato S. Aguiar**

**Department of Genetics**

**Universidade Federal do Rio de Janeiro - UFRJ**

UFRJ **LVM**



laboratório de  
virologia molecular



**UFRJ**



# Today Talk

**1** Zika outbreak

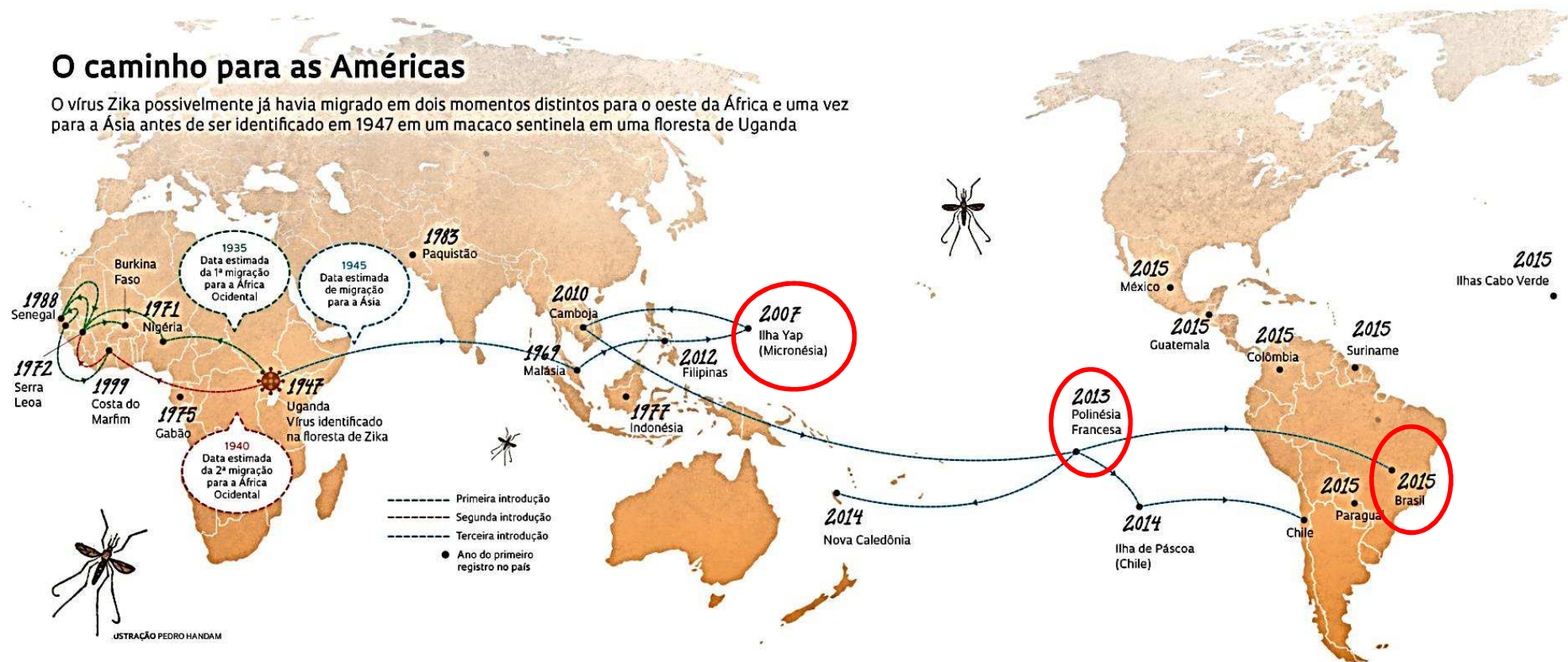
**2** Viral Metagenomics

**3** Applications and future perspectives

# Zika outbreak

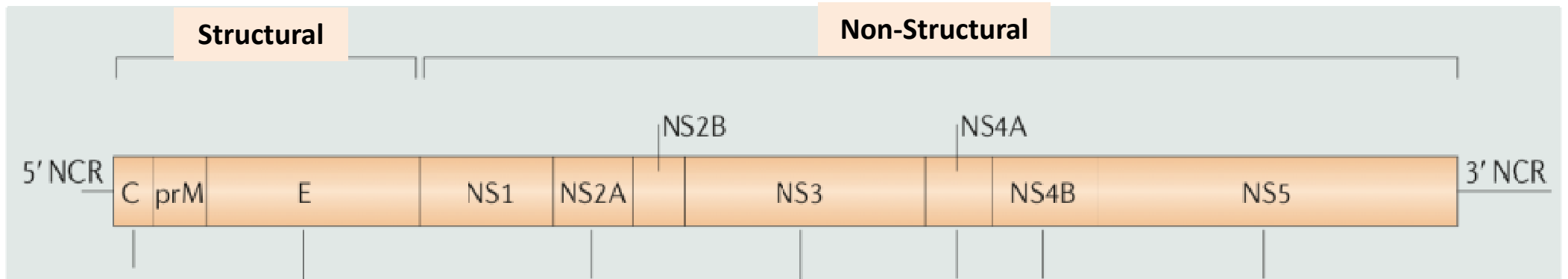
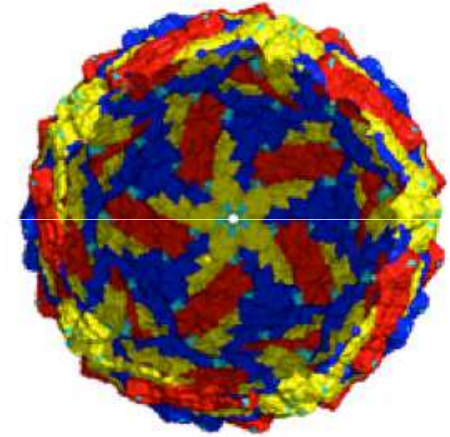
## O caminho para as Américas

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



# Zika genome

Genus: *Flavivirus*

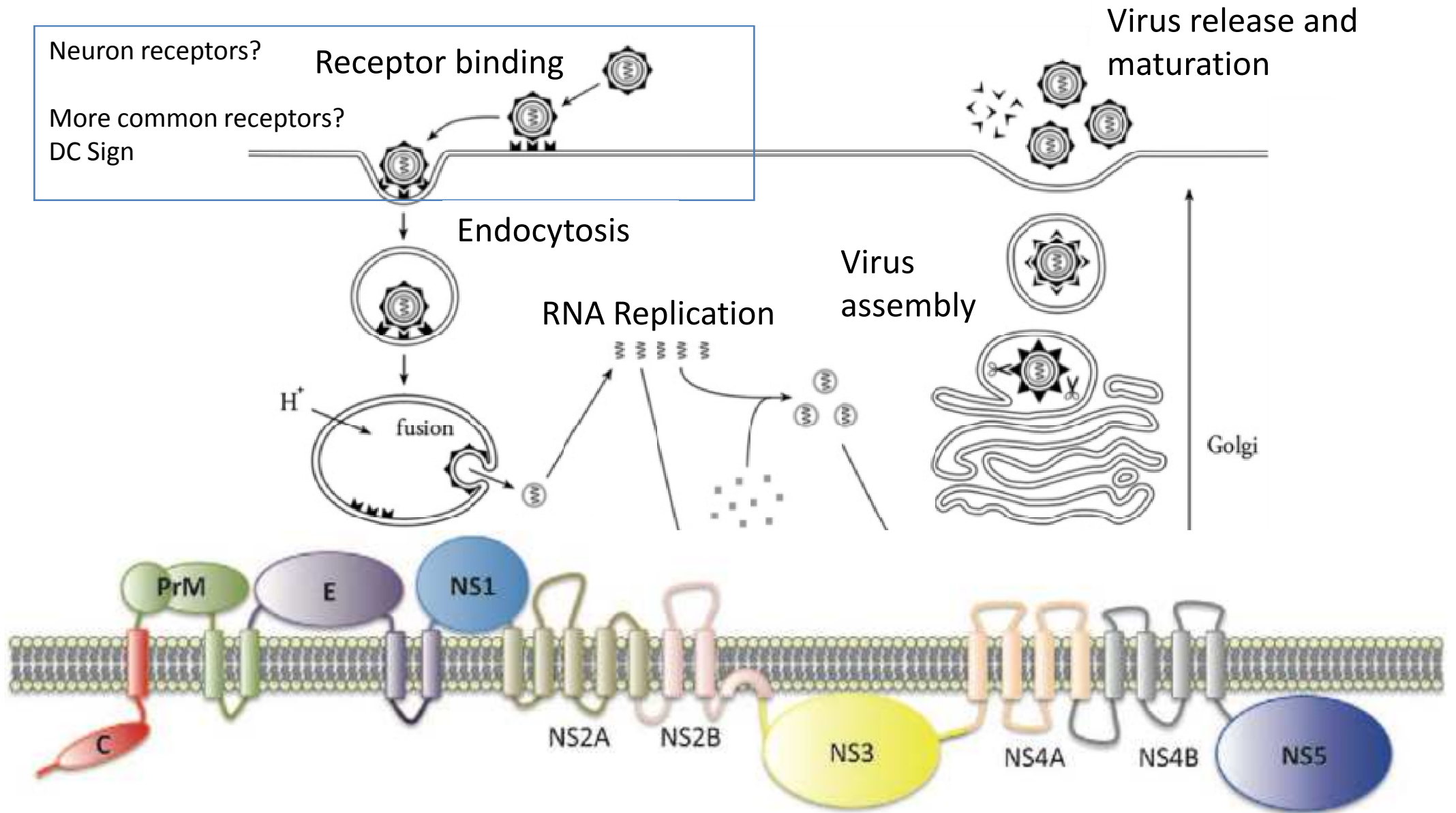


Positive RNA strand virus – about 11kb

Structural proteins: C, prM and Envelope

Non structural proteins: regulatory and replication.

# Zika: Replicative Cycle ?



# Zika: Symptoms

## Classic symptoms

- ✓ Low fever
- ✓ Headache
- ✓ Cutaneous rash

- ✓ Head circumference
- ✓ Arthrogryposis
- ✓ Ventriculomegaly

- ✓ Encephalitis
- ✓ Guillain-Barré
- ✓ Ataxia
- ✓ Motor disorders

**Neonate microcephaly**

**Neurologic disorders**



# Possible causes of microcephaly

- ✓ **Genetic disorders** (autosomal recessive microcephaly, Aicardi–Goutières syndrome, chromosomal trisomy, Rett syndrome, and X-chromosomal microcephaly among several others).
- ✓ **Drug and chemical intoxication** (alcohol, cocaine, antiepileptic drugs, lead/mercury intoxication and radiation).
- ✓ **Maternal malnutrition**
- ✓ **Bacteria and viral infection** (syphilis, rubella, cytomegalovirus, herpes simplex, varicella zoster virus, HIV-1, Chikungunya **and possible Zika????**)



WHO: occipital frontal circumference of the head of the newborn child or fetus is **2 standard deviations (SD) smaller.**

# EMERGING INFECTIOUS DISEASES®

ISSN: 1080-6059

EID Journal
March 2016
Manuscript Submission
About the Journal +
Past Issues -
January 2015 -
<b>Protocol for Metagenomic Virus Detection in Clinical Specimens</b>
Subscribe
Ahead of Print / In Press
Author Resource Center +
Medscape CME
Podcasts
Announcements +

[CDC](#) > [EID journal](#) > [Past Issues](#) > [January 2015](#)



Volume 21, Number 1—January 2015

*Research*

## Protocol for Metagenomic Virus Detection in Clinical Specimens<sup>1</sup>

Claudia Kohl✉, Annika Brinkmann, Piotr W. Dabrowski, Aleksandar Radonić, Andreas Nitsche, and Andreas Kurth

Author affiliations: Robert Koch Institute, Berlin, Germany

[Suggested citation for this article](#)

### Abstract

Sixty percent of emerging viruses have a zoonotic origin, making transmission from animals a major threat to public health. Prompt identification and analysis of these pathogens are indispensable to taking action toward prevention and protection of the affected population. We quantifiably compared classical and modern approaches of virus purification and enrichment in theory and experiments. Eventually, we established an unbiased protocol for detection of known and novel emerging viruses from organ tissues

### On This Page

[Materials and Methods](#)

[Results](#)

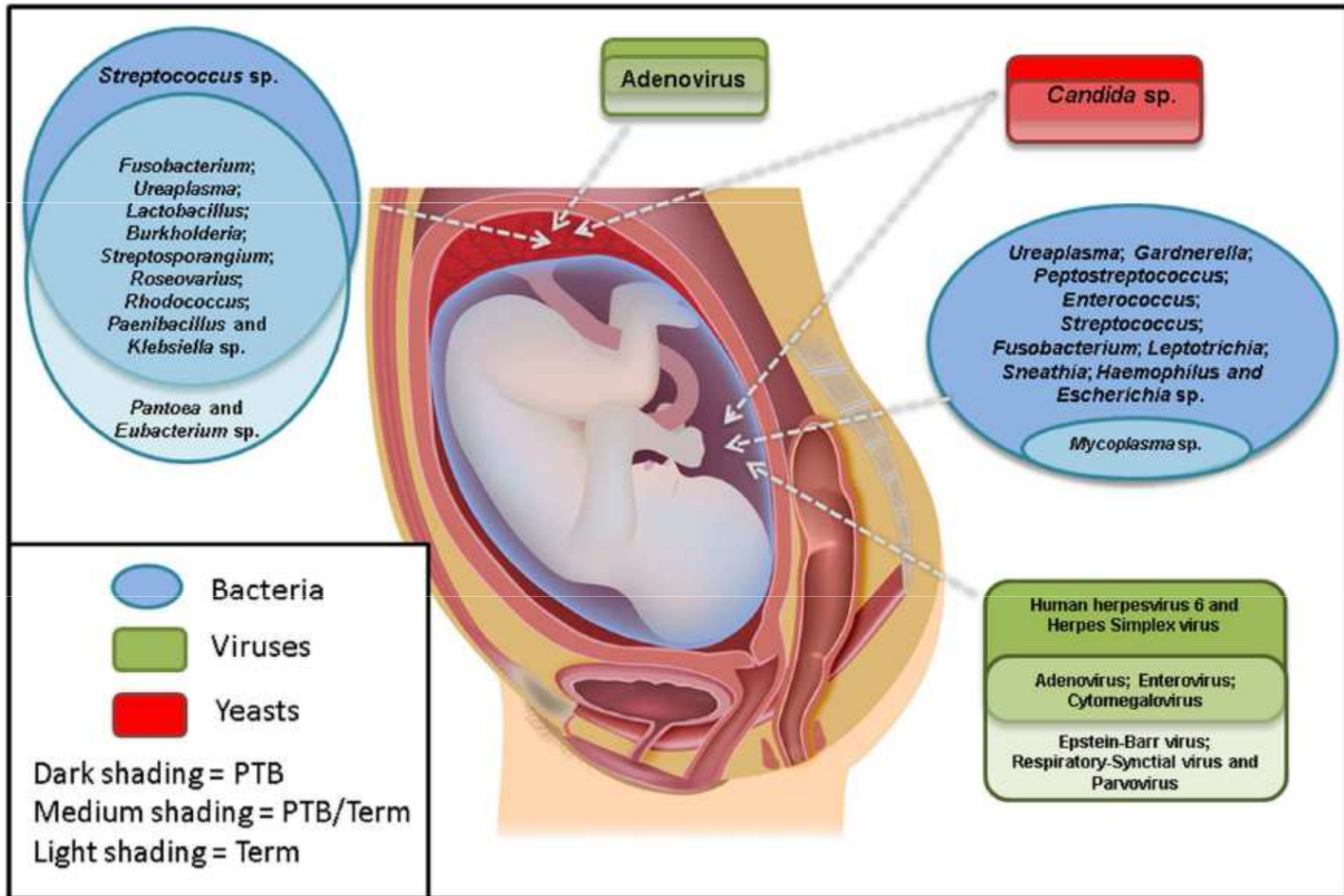
[Discussion](#)

[Suggested Citation](#)

### Figures

**No necessity of isolation and cultive**

# Aminiotic fluid metagenomics



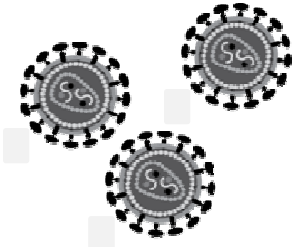
# Viral Metagenomics

*Depend on NGS and unbiased sequencing*

Method	Advantage	Disadvantages
Sanger sequencing	<ul style="list-style-type: none"><li>• Sequencing can be focused on any taxon of interest, regardless of prevalence in community</li><li>• Good for microbial communities with high diversity</li><li>• Cheaper</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Do not reconstruct entire genome</li><li>• Cannot identify novel types</li><li>• Sequence data focused on single group, not entire community</li></ul>
Unbiased sequencing	<ul style="list-style-type: none"><li>• All genomes in the sample are sequenced</li><li>• Can identify novel genotypes</li><li>• Can assemble full genomes of dominant types</li><li>• Good for subpopulations</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Only dominant genomes are well-represented</li><li>• Automated assembly of genome is problematic, requires manual checking for some assemblies</li><li>• Expensive</li></ul>

# Viral Metagenomics – Work Flow

Filtrate (0,45 uM) and ultracentrifugate (**concentrate virus particles**)



RNase and Dnase treatment (**remove human RNA and DNA**)



RNA and DNA extraction and double strand DNA synthesis



DNA fragmentation and tagmentation



Sequencing in Miseq Plataform



Analyzing the data (**clean up human reads, blast sequences, align in reference genome**).

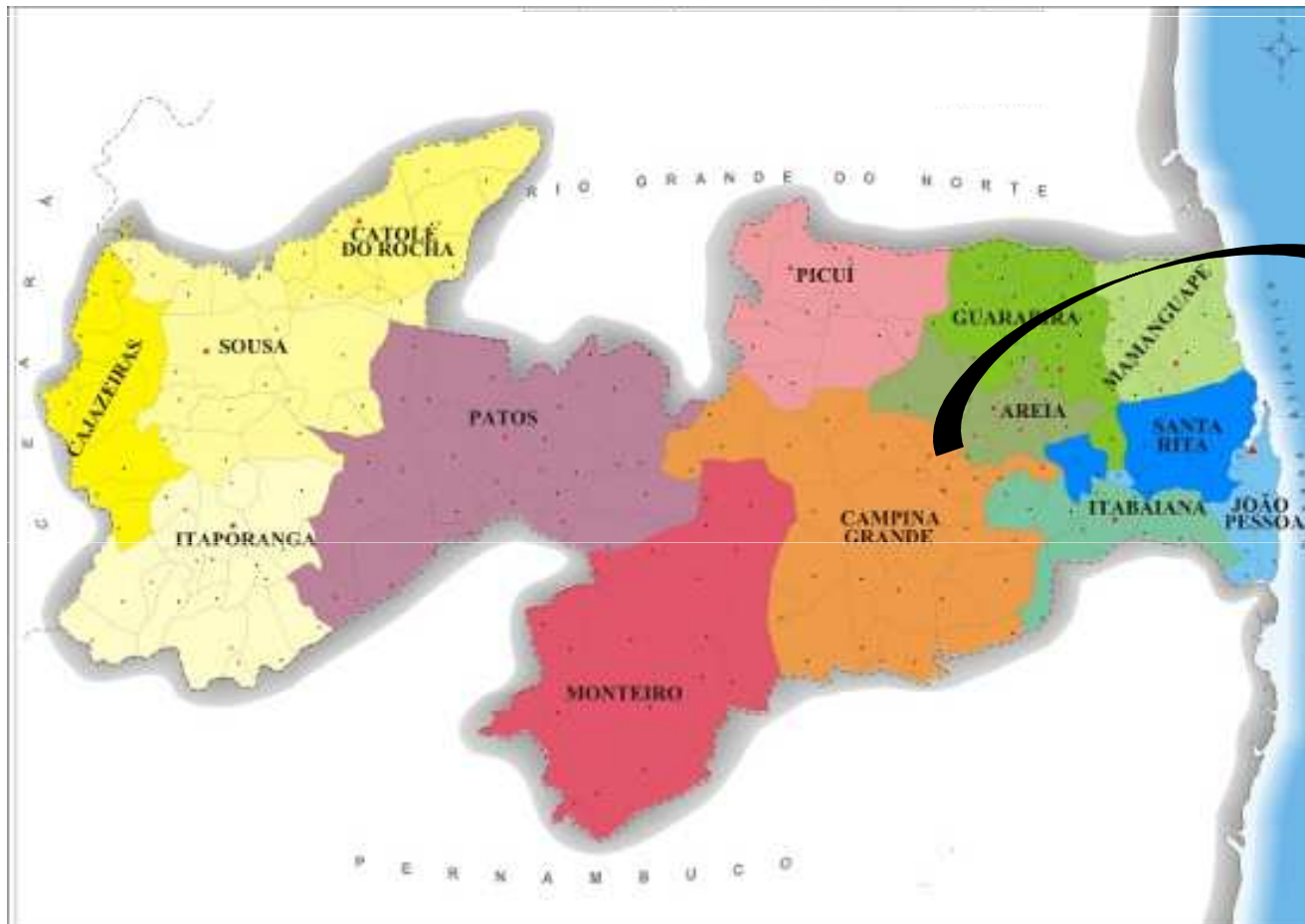




# Detection and sequencing of Zika virus from amniotic fluid of fetuses with microcephaly in Brazil: a case study



Guilherme Calvet\*, Renato S Aguiar\*, Adriana S O Melo, Simone A Sampaio, Ivano de Filippis, Allison Fabri, Eliane SM Araujo, Patricia C de Sequeira, Marcos CL de Mendonça, Louisi de Oliveira, Diogo A Tschoeke, Carlos G Schrago, Fabiano L Thompson, Patricia Brasil, Flavia B dos Santos, Rita M R Nogueira, Amilcar Tanuri†, Ana M B de Filippis†



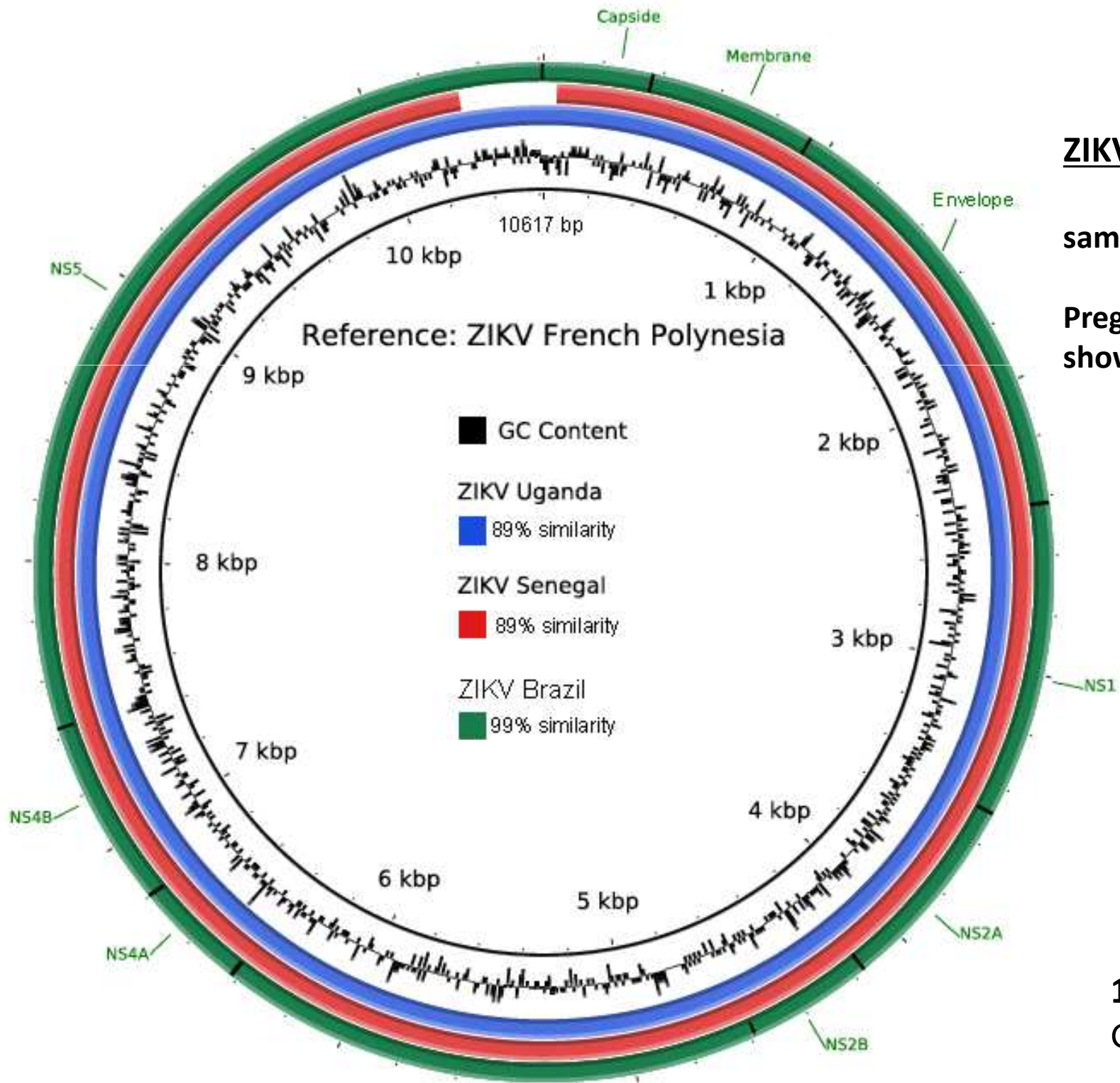
Dra. Adriana Melo  
IPESQ



# Patients, diagnostic and sampling

Case	Age	Zika symptoms	Amniocentesis (amniotic fluid)	Last ultrason	Serology	RT-PCR Zika	Metagenomic
#1	27	18th week  cutaneous rash with itching of the hands and back	28th week	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Microcephaly</li> <li>• dilation of ventricles</li> <li>• asymmetry of hemispheres</li> <li>• hypoplastic cerebellum with absence of cerebellar vermis.</li> </ul>	Anti-DENV <ul style="list-style-type: none"> <li>• IgG Neg</li> <li>• IgM Neg</li> </ul> Anti-CHIK <ul style="list-style-type: none"> <li>• IgG Neg</li> <li>• IgM Neg</li> </ul> Anti-Zika <ul style="list-style-type: none"> <li>• IgM Pos</li> </ul>	<b>positive</b>	683 sequences ZIKV positive  5 contigs  <b>10,793 bases whole genome</b>
#2	35	10th week  cutaneous rash with fever	28th week	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Microcephaly</li> <li>• severe hypoplasia of the cerebellar vermis</li> <li>• enlargement of the posterior fossa</li> <li>• parenchyma was normal.</li> </ul>	Anti-DENV <ul style="list-style-type: none"> <li>• IgG Neg</li> <li>• IgM Neg</li> </ul> Anti-CHIK <ul style="list-style-type: none"> <li>• IgG Neg</li> <li>• IgM Neg</li> </ul> Anti-Zika <ul style="list-style-type: none"> <li>• IgM Pos</li> </ul>	<b>positive</b>	Only 2 fragments  1641-1763 6466-6566

All samples TORCH negative, HIV, Syphilis, Cytomegalovirus (CMV) and Parvovirus B19 negative

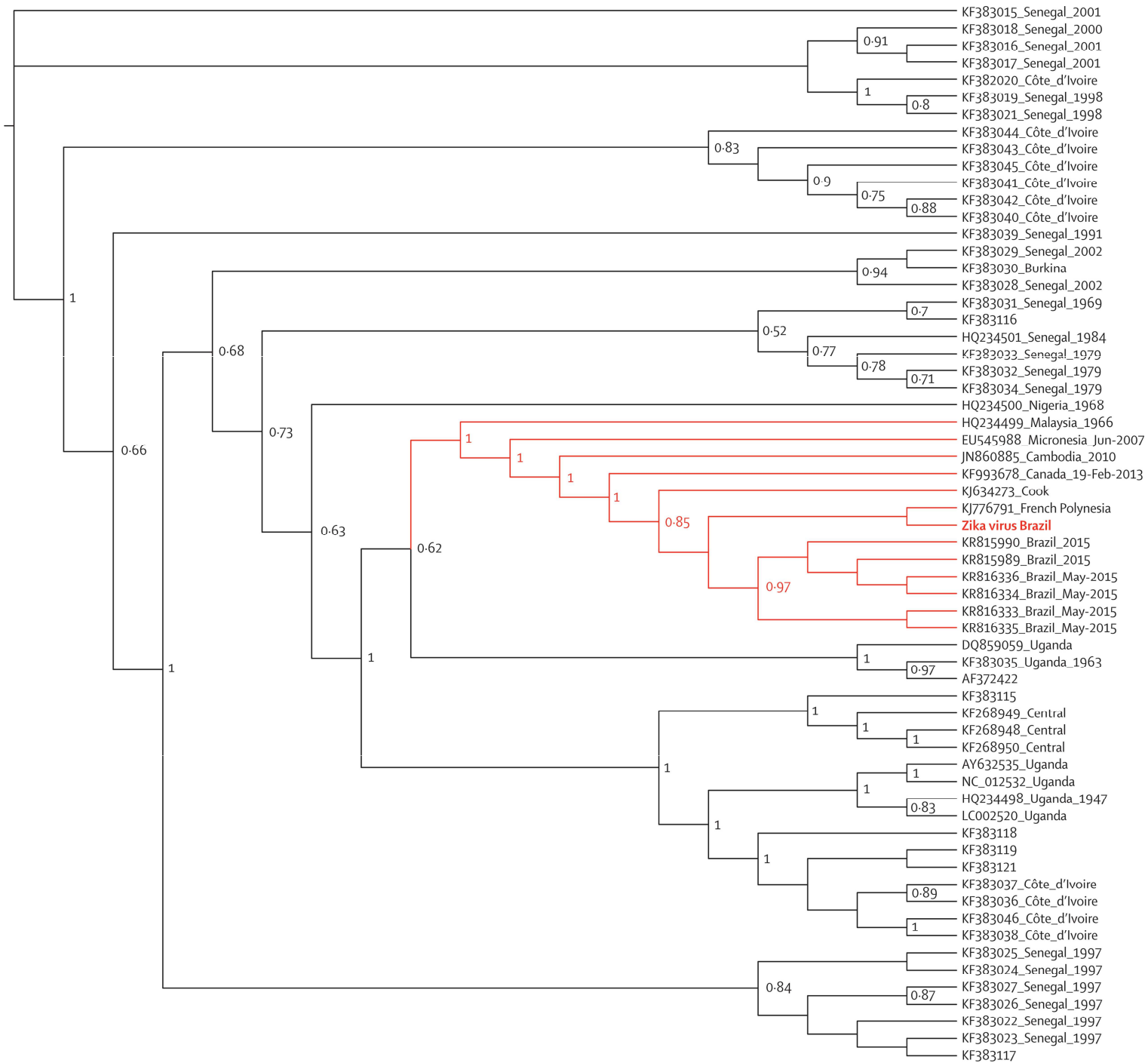


**ZIKV BR genome**

sample: amniotic fluid

Pregnant woman with fetus showing microcephaly

**10,793 bases**  
GenBank :



African sequences

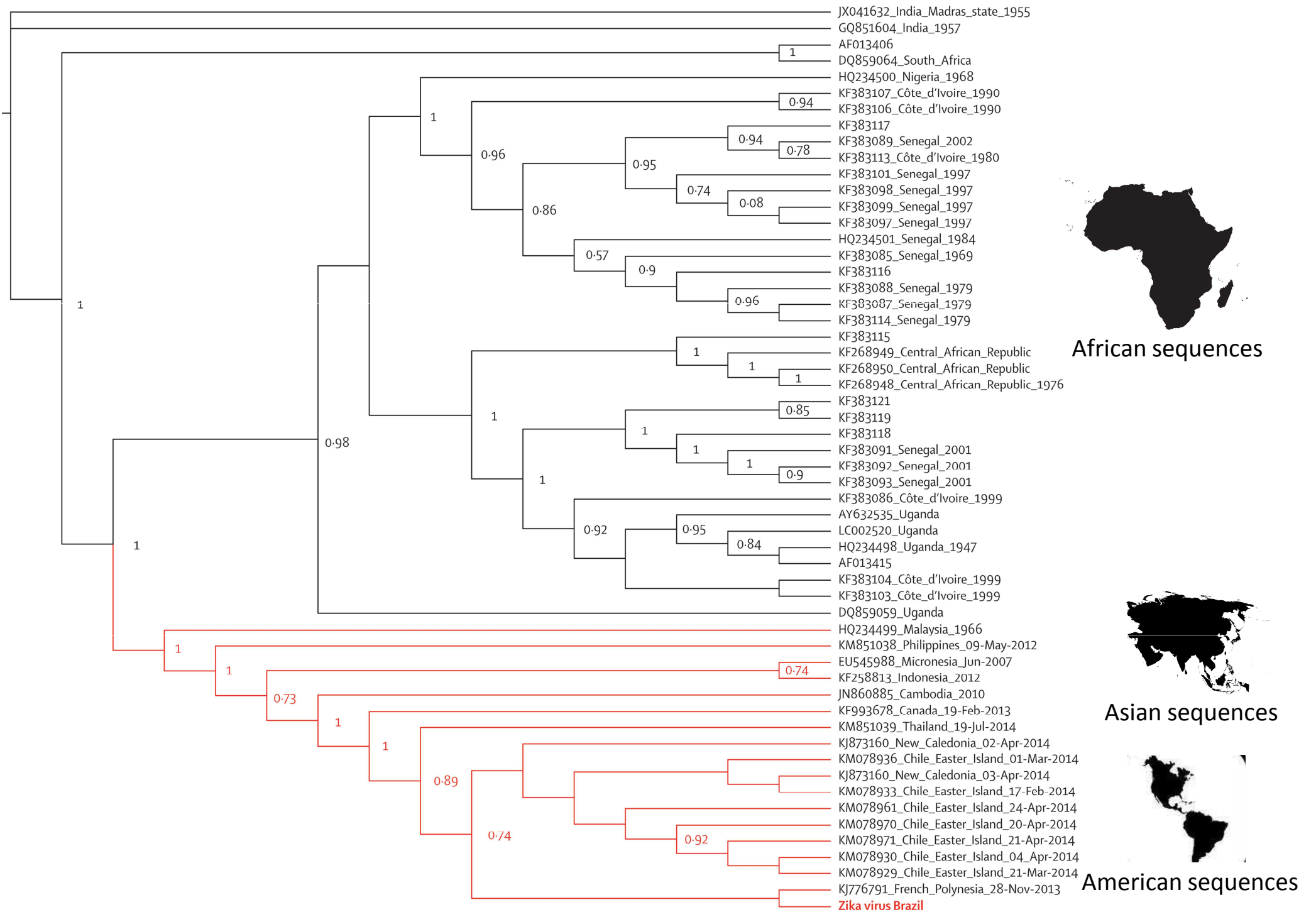


Asian sequences



African sequences

**Envelope phylogeny: maximum likelihood**



**NS5 phylogeny: maximum likelihood**



# African versus Asian strains

*Open questions ???*

- ✓ **Is there any difference in the pathology ?**
- ✓ **Viral fitness and replication?**
- ✓ **Vector transmission?**
- ✓ **Diagnosis and antiviral development?**

# *In vivo* model of Zika infection



**WISCONSIN**  
UNIVERSITY OF WISCONSIN-MADISON



*David O'Connor visiting UFRJ*

**nature** International weekly journal of science

Home | News & Comment | Research | Careers & Jobs | Current Issue | Archive | Audio & Video | For Authors

News & Comment > News > 2016 > February > Article

NATURE | NEWS Share | Email | Print

## Zika researchers release real-time data on viral infection study in monkeys

Raw data from macaque experiment published daily online.

[Declan Butler](#)

23 February 2016

[Rights & Permissions](#)

*Kristi L. Hall*

Gabrielle Lehrer-Brey, part of a team that is experimentally infecting macaques with Zika virus, works with blood-plasma samples at the University of Wisconsin-Madison.

The screenshot shows the top portion of a news article on the Nature website. It includes the journal's name, navigation links, and the article's title and author. Below the text is a photograph of a female scientist in a white lab coat and safety glasses working inside a biosafety cabinet. The cabinet has various labels and equipment visible inside.

# Zika Experimental Team - UWMD



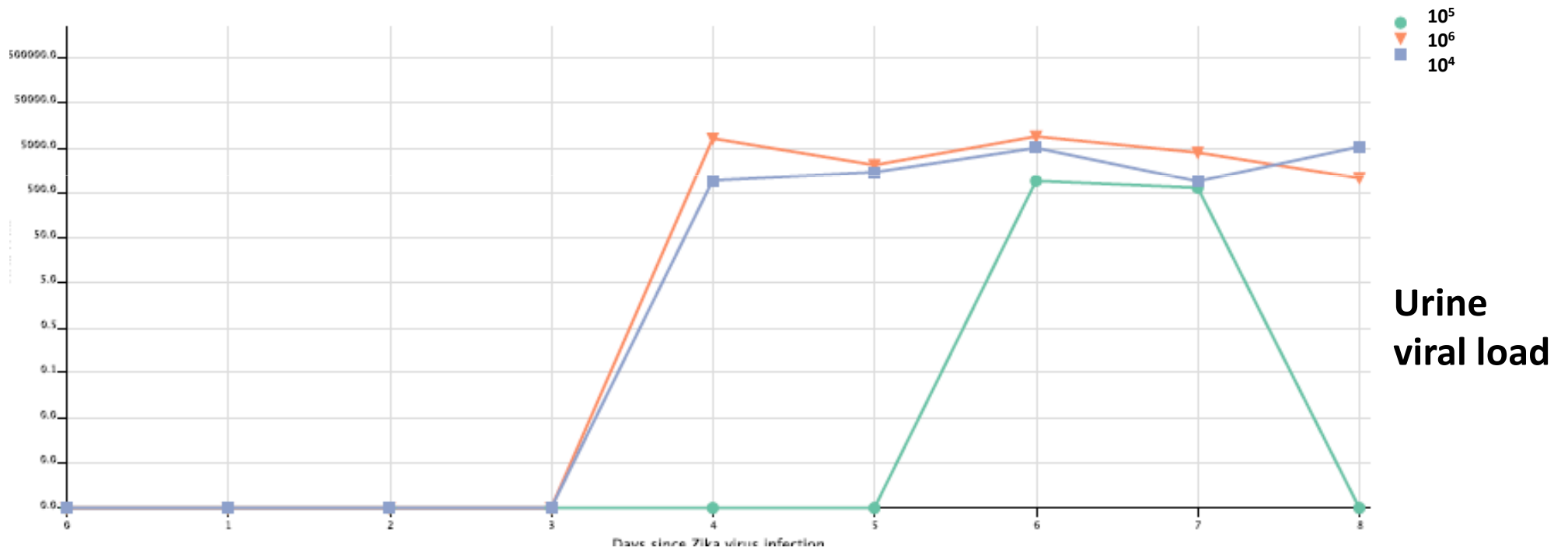
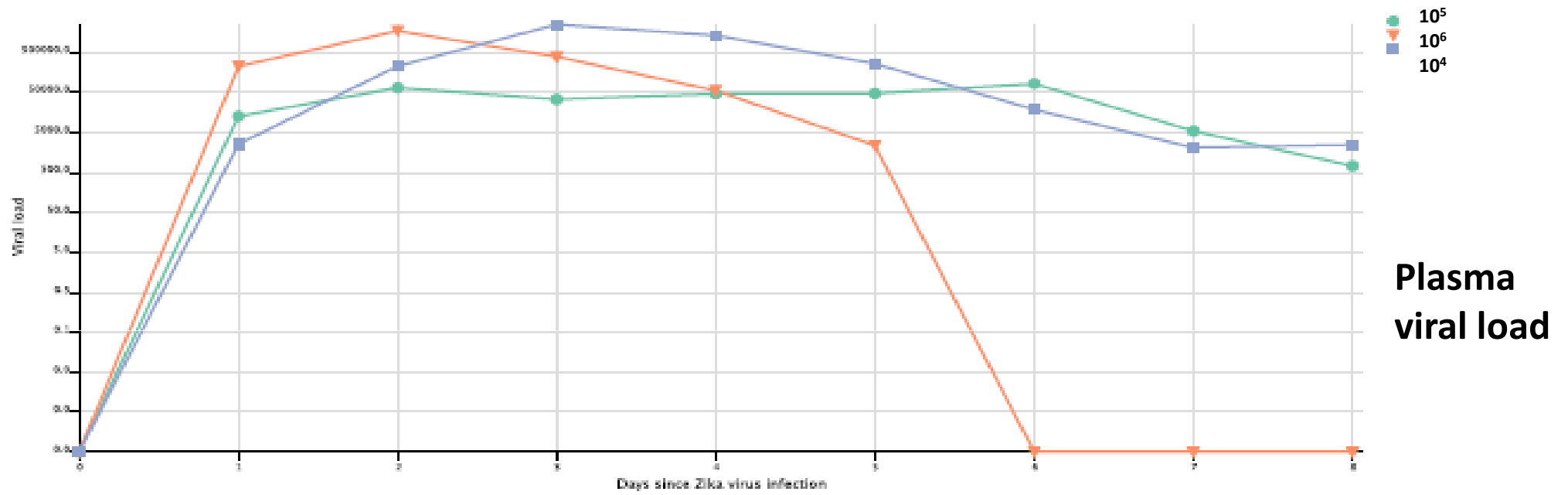
Dr David O'Connor, whose 'ZEST' team at the University of Wisconsin-Madison are releasing Zika data in real time.

<https://dholk.primate.wisc.edu/project/dho/public/Zika/public/ZIKV-001-public/begin.view>

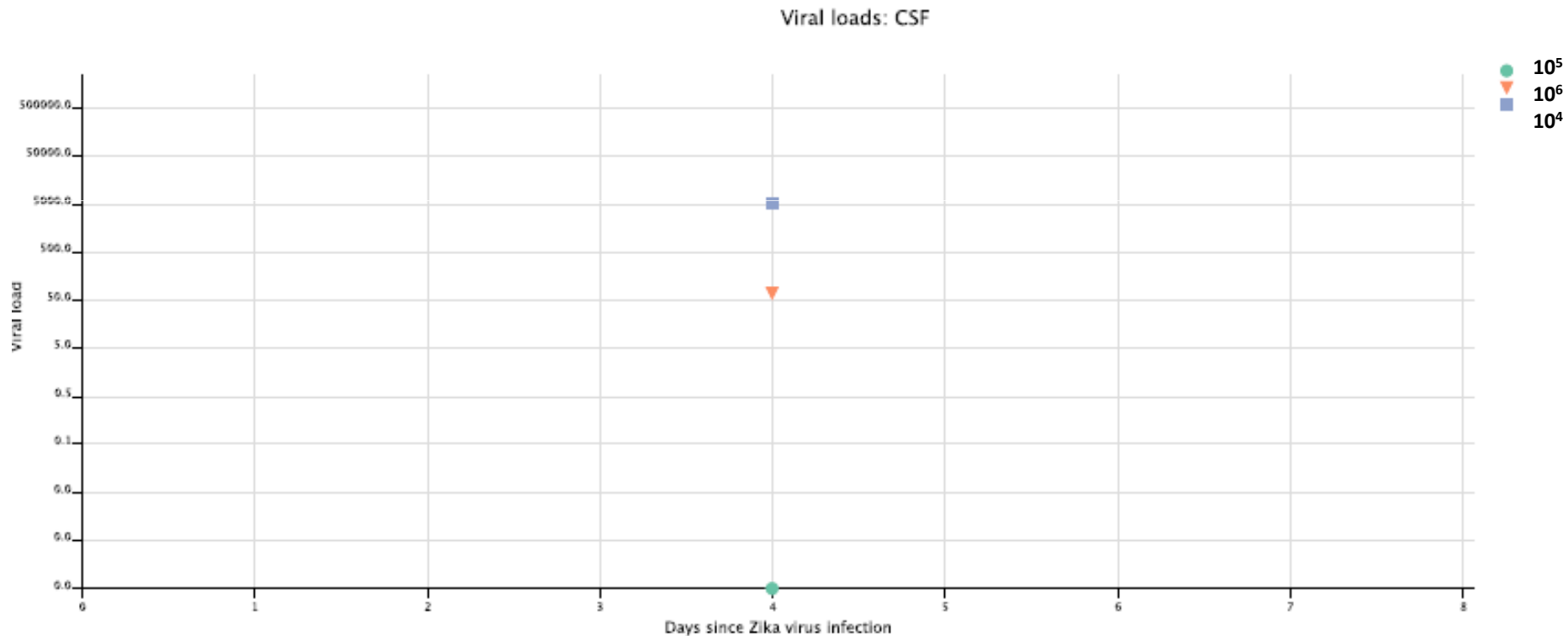
On February 15, we challenged 3 male Indian rhesus macaques with French Polynesian Zika virus.

Each animal was challenged with a different dose:

- 826226 =  $10^6$  PFU
- 393422 =  $10^5$  PFU
- 912116 =  $10^4$  PFU



# Neutropism of Zika (CSF)



To view the data:

<https://dholk.primate.wisc.edu/project/dho/public/Zika/public/ZIKV-001-public/begin.view>

- monkeys health (weight, biochemistry and metabolic tests)
- Immunophenotyping (CD4%, CD8%, NK%, cytokine production).
- Tissues necropsy

New round of infection in pregnant monkeys.



# *Future Perspectives of microcephaly cases*

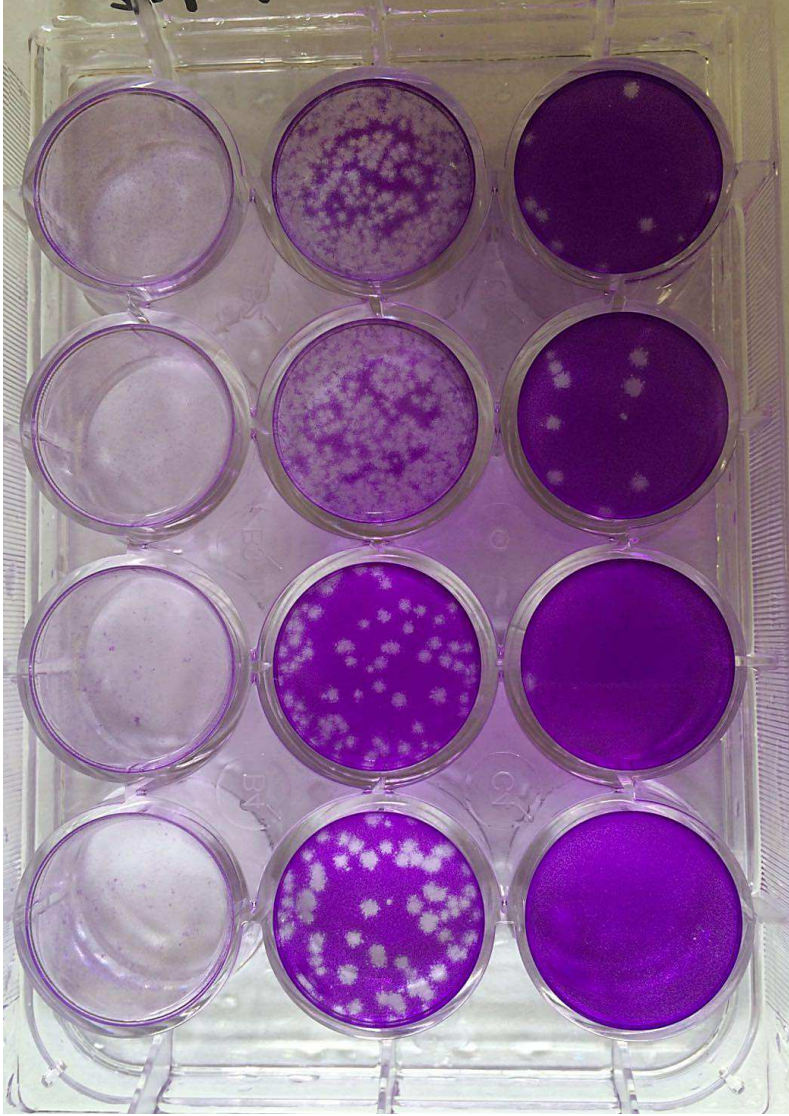


Neonate with Arthrogryposis

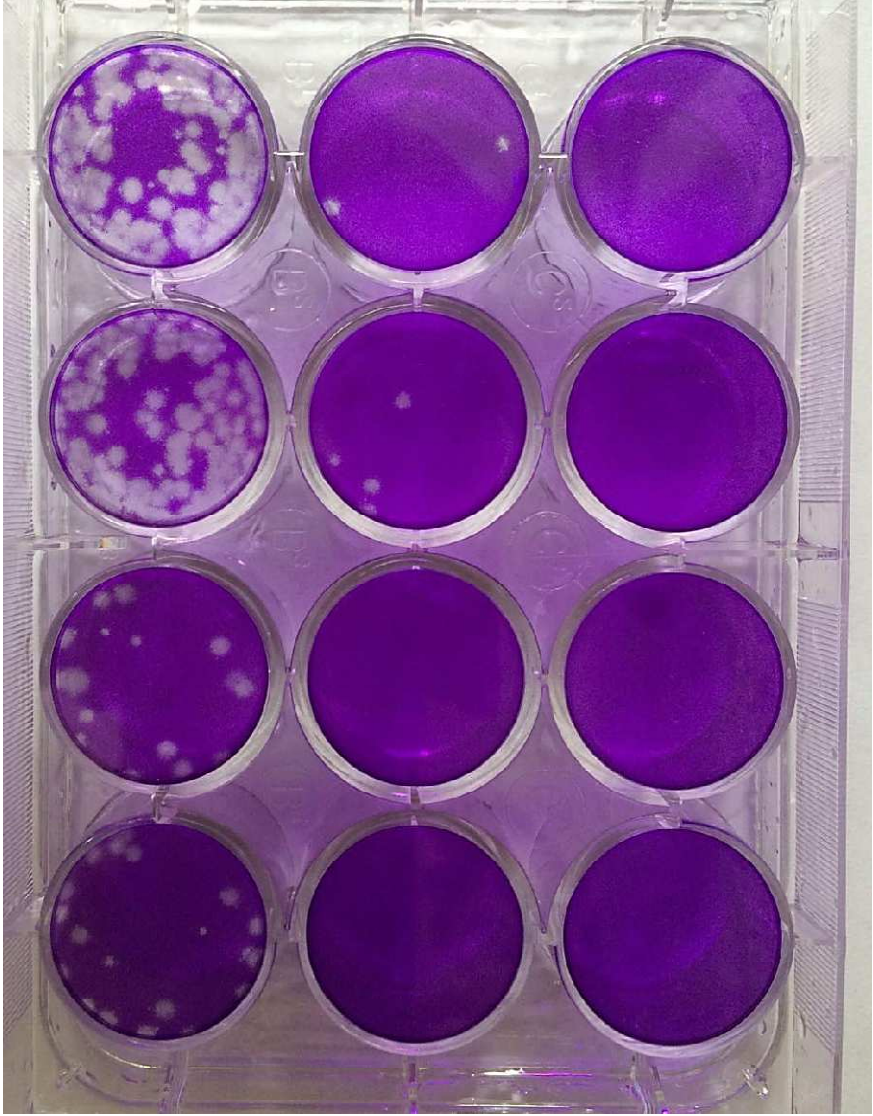
- ✓ Increasing the numbers of cases to be analysed (**14 cases described by Adriana Melo**)
- ✓ Virus identification in the samples (**RT-PCR, metagenomics and immunohistochemistry**)
- ✓ Inflammation status (**cytokine storm**).
- ✓ Cellular Pathways modulated by Zika infection (**transcriptome of infected tissues**)



African reference 766



Zika Br

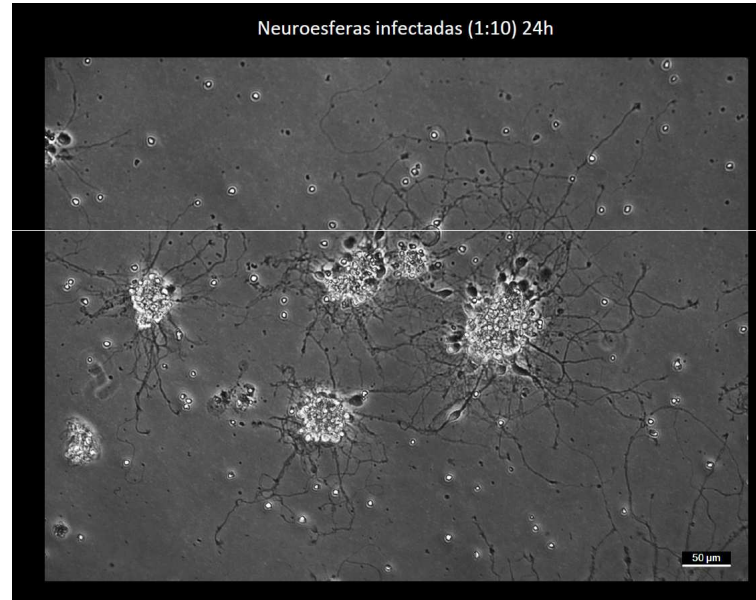
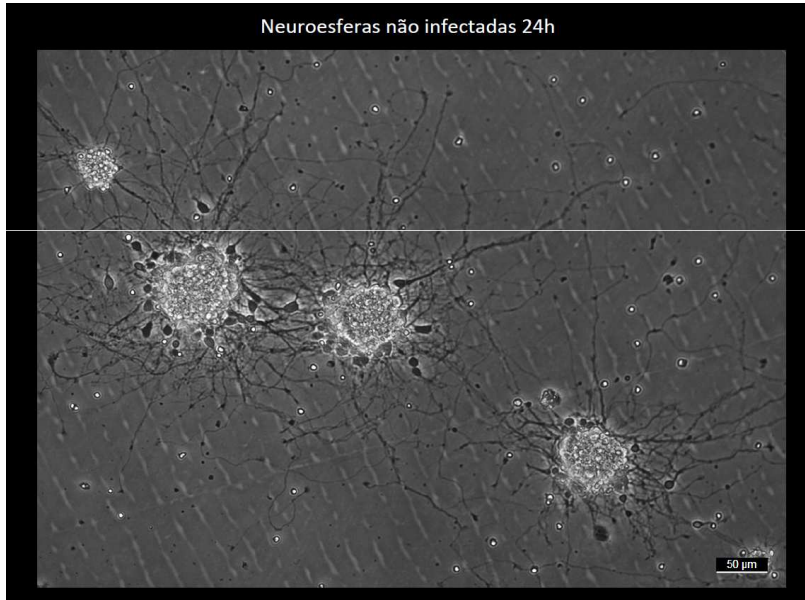




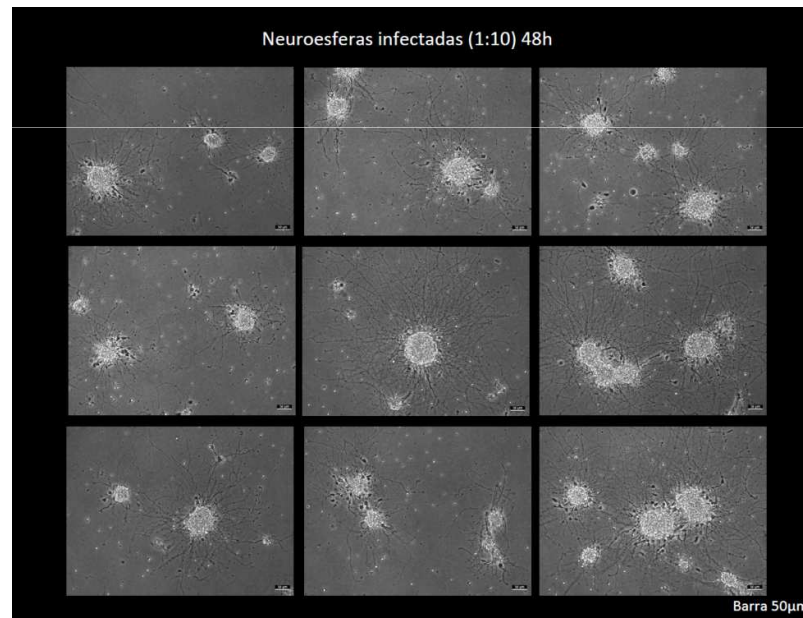
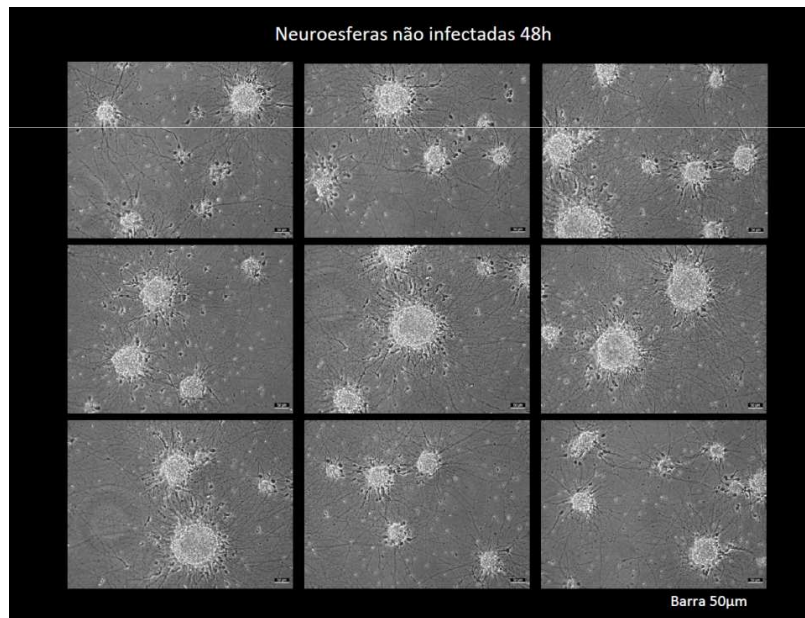
# Zika infected neurospheres

*Non infected*

*Zika Br*



*24 h*



*48 h*

# Conclusions

- The only virus identified in the liquid amniotic fluid of microcephaly cases by viral metagenomics was Zika.
- Zika-BR more related to French Polynesia sequences.
- In vivo monkeys models recapitulate the human infection with viremia peaks.
- Virus-cell interactions studies should be performed comparing African and Brazilian Zika viruses to elucidate virus neurotropism and pathology.
- All the raw sequence data was deposited as SVA file in the [viromica.org](https://www.viromica.org) to general public.
- Increasing the Encephalitis cases non Guillain-Barré



# Acknowledgments

- Amilcar Tanuri (UFRJ)
- Rodrigo Brindeiro (UFRJ)
- Monica Arruda (UFRJ)
- **Ana Bispo (Fiocruz)**
- **Adriana Melo (IPESQ - PB)**
- Luiza Higa (UFRJ)
- Paola Paz (UFRJ)
- Rodrigo Delvechio (UFRJ)
- Loraine Campanati (UFRJ)
- Patricia Garcez (UFRJ)
- Mães e familiares.



contact: santana@biologia.ufrj.br





# Enfrentando epidemia: A dengue no Recife em 2002

Tereza Maciel Lyra  
Centro de Pesquisas Aggeu Magalhães  
*e.mail: terezalyra@cpqam.fiocruz.br*

“As doenças específicas sempre se repetem mais ou menos, a epidemia, nunca inteiramente”.

*Foucault*

# Dengue - 2002

- O RECIFE
  - A MAGNITUDE DO PROBLEMA
  - O ENFRENTAMENTO DA EPIDEMIA
  - APRENDENDO COM A DIVERSIDADE







# O Recife E seus Contrastes

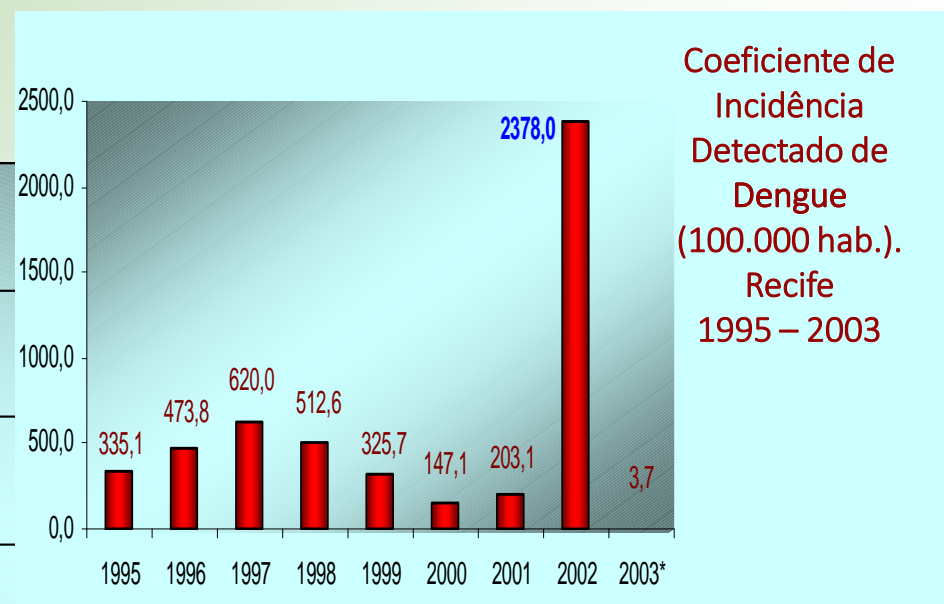
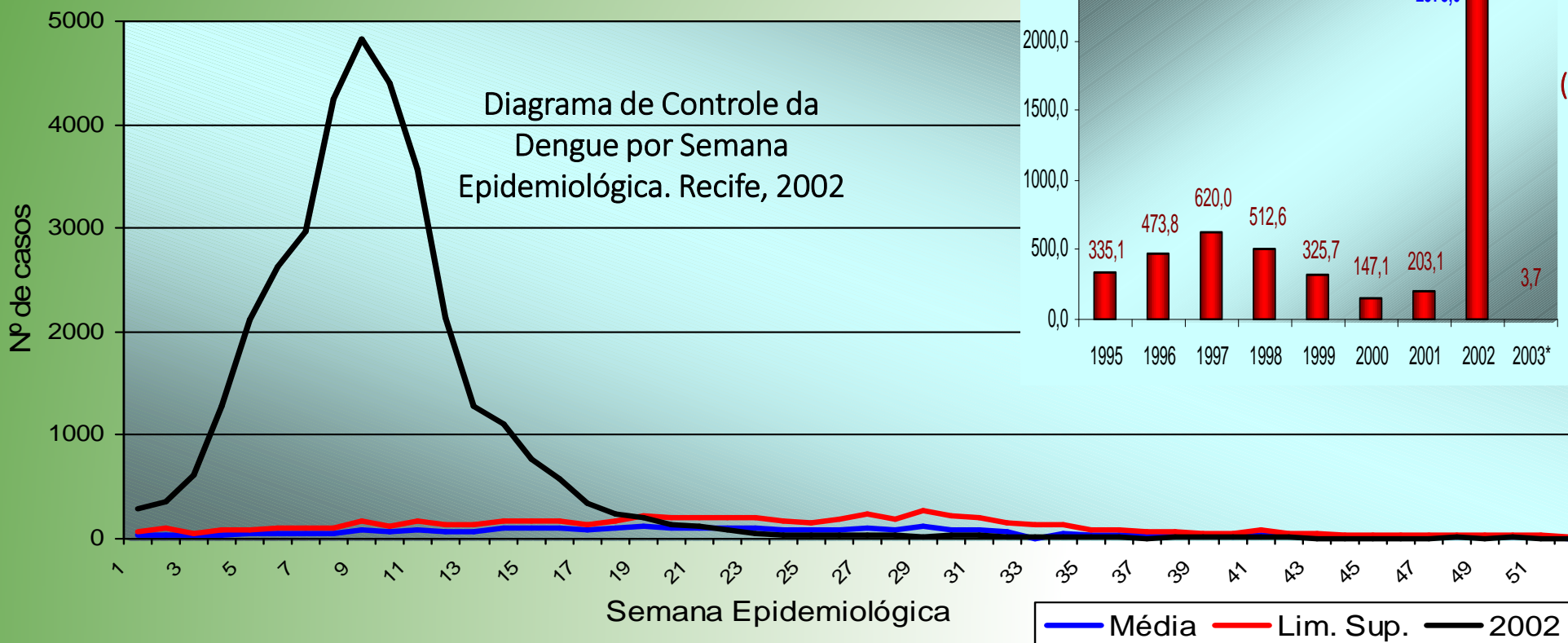




# EPIEMIA DE DENGUE EM 2002 NO RECIFE

## A MAGNITUDE DO PROBLEMA

Pico epidêmico - 8-10<sup>a</sup> SE,  
Comportamento não epidêmico 18<sup>a</sup> SE



# DIMENSÃO DA EPIDEMIA

**DIÁRIO DE PERNAMBUCO**  
 DOMINGO, 24 DE FEVEREIRO DE 2002 - Nº 055 - O JORNAL MAIS ANTIGO EM CIRCULAÇÃO NA AMÉRICA LATINA - FUNDADOR DOS ASSOCIADOS ASSIS CHATEAUBRIAND  
 http://www.pernambuco.com

po 3 da dengue, identificado em outros estados, deve alcançar Pernambuco

Novo vírus vai aumentar contaminação pela forma mais grave da doença

## Triplifica o risco de dengue hemorrágica

PERNAMBUCO.COM PERGUNTA

Vida Urbana C8 e C9

De quem é a culpa pela epidemia de dengue?

37% Da população

Journal do Comércio

Inventadas duas engarrafadoras de água mineral

Página 3

# CIDADES

Polícia Federal liga estrangeiros à máfia nigeriana

Página 6

Recife, 1º de março de 2002 - Sábado

EPIDEMIA

## 843 PESSOAS INFECTADAS EM APENAS UM DIA NO RECIFE

Os números da dengue (5.834 casos) superam a soma de doentes dos dois anos anteriores e representam 69% dos registros feitos em 1997, considerado o mais complicado, quando 8.374 pessoas tiveram o diagnóstico de dengue clássica confirmado

Recife pode estar vivendo de fato a sua maior epidemia de dengue. O número anual de doentes nos dois últimos meses de fevereiro...

Uma das estatísticas da cidade tiveram um acréscimo de 649 casos de forma clássica. Para acelerar o envio de 62 contatos de médicos e unidades de saúde...

aponta que o atual líder as estatísticas, superando Boa Viagem, que esteve no topo. Aracambi, a Secretaria Municipal de Saúde controla...

ESTADO (Dados atualizados fevereiro)		RECIFE (Dados atualizados janeiro)	
Dengue Clássica	11.303	Dengue Clássica	1.49
Notificados	7.161	Em investigação	5.83
Dengue Hemorrágica	202	Notificados	7.66
Casos Notificados		Dengue Hemorrágica	

37% Da população

## Ricos e pobres na mira do Aedes aegypti

Medo da doença é o mesmo entre moradores de Boa Viagem e da Macaxeira, onde DEN-3 foi identificado

MITIGAR O RISCO

Recife, 24 de fevereiro de 2002

37% da população acredita que a culpa pela epidemia de dengue é da população. Segundo uma pesquisa realizada pelo Diário de Pernambuco, 37% dos entrevistados acreditam que a população é a principal responsável pela disseminação da doença. Outros 37% apontam para o governo e 26% para o setor privado.

Em Boa Viagem, a dengue clássica é o tipo mais comum, enquanto em Macaxeira, a forma hemorrágica é predominante. Apesar da diferença na gravidade, o medo da doença é o mesmo entre os moradores das duas áreas.

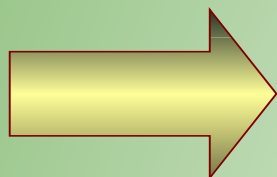


# Responsabilidade sanitária

- Grupo técnico na DVS – reuniões diárias de acompanhamento das ações;
- Distritos Sanitários – reuniões periódicas sobre as ações, incluindo as especificidades dos distritos
- Reuniões semanais com todos os gestores da SMS
- Reuniões diárias entre a diretoria da DVS e o Secretário e ou o Secretário Adjunto de Saúde – balanço das ações e definição de estratégias e necessidades

# Ações para enfrentamento da Epidemia

Eixos  
de  
ações



Melhoria da notificação / Vigilância epidemiológica

Atenção aos doentes

Intensificação de ações de controle vetorial

Mobilização da sociedade / educação em saúde

Divulgação de informações

# Ações de Vigilância Epidemiológica



Melhoria da notificação  
Vigilância epidemiológica

Sensibilização dos profissionais e  
serviços de saúde da Rede

Captação de casos através do  
“disque-saúde”

Melhoria da notificação  
Vigilância epidemiológica

Reunião com Equipes e Responsáveis  
Hospitais e Laboratórios da Rede Privada



Busca ativa das notificações de casos  
hospitais e laboratórios (motoboys)



Simplificação da Ficha de Notificação de Casos

Investigação domiciliar, hospitalar e  
em serviços de necropsia

# Ações de Atenção aos Doentes

# Ações de atenção aos doentes

T  
R  
E  
I  
N  
A  
M  
E  
N  
T  
O  
S

Médicos da rede municipal

Enfermeiros supervisores do PACS

Agentes Comunitários de Saúde

P  
A  
L  
E  
S  
T  
R  
A  
S

Outros médicos  
(Sociedade de Medicina)

Sociedade de Pediatria

Unidades de Saúde da Rede Privada

Conduta e Notificação  
(elaborado pela DVS)  
Enviado para todos os médicos  
do Recife  
e unidades de saúde



## FLUXOGRAMA PARA ATENDIMENTO DE CASOS SUSPEITOS DE DENGUE

### EXAME FÍSICO

No EXAME FÍSICO do caso suspeito com sintomas de Dengue, realizar a Prova do Lado e medir a PA em pé e sentado (para controle da hipertensão arterial).

### PROVA DO LADO

Realização da PROVA DO LADO:  
Iniciar a manobra de teste com o paciente deitado entre 90 e 120 graus e a 15 mmHg de pressão. Realizar a manobra de teste tanto para o lado esquerdo quanto para o lado direito. O teste é considerado positivo quando há elevação da pressão arterial de 20 mmHg ou mais em um dos lados.

### COLETA DE AMOSTRAS DE SANGUE PARA DIAGNÓSTICO LABORATORIAL DOS CASOS SUSPEITOS DE DENGUE

Incluem-se amostras de sangue para diagnóstico laboratorial de Dengue. Serologia para Dengue e isolamento de febre.

Observação: Dever-se-á refrigerar o sangue para diagnóstico sorológico. Refrigeração a 4°C e entrega ao LACEN. Informar o caso de coleta de amostra de teste.

### SINAIS DE ALERTA:

Um ou mais dos seguintes sinais/síndromas: vômitos, náusea, dor abdominal, dor nas costas, sangramentos imprevistos, manchas e petechias arteriais, febre persistente, hipotensão postural, alteração do nível de consciência, tontura, cefaleia recidiva ou nova, exantemas maculopapulares agudos de distribuição periférica, dor nasal recidivada ou nova sem presença de lesão e/ou rinite, sintomas neurológicos focais.

### CASO SUSPEITO DE DENGUE

Tratado como caso suspeito quando o paciente apresenta febre com duração de pelo menos 2 dias e/ou febre, dor no corpo, dor nas articulações, dor de cabeça, dor atrás da orelha, dor retro-orbitária, náusea, vômito, petechias, exantema.

Prova de lado positiva ou sangramento?

**SIM**

Dengue com manifestações hemorrágicas

**NÃO**

Dengue clássica sem manifestações hemorrágicas

### ATENÇÃO

Todo caso suspeito de Dengue deve ser notificado ao Data de Saúde da Vila.

DESA (Centro) - Fone: 3344-3313/3313-2  
DESA (Centro) - Fone: 3344-3313/3313-2  
DESA (Centro) - Fone: 3344-3313/3313-2  
DESA (Centro) - Fone: 3344-3313/3313-2  
DESA (Centro) - Fone: 3344-3313/3313-2  
DESA (Centro) - Fone: 3344-3313/3313-2

DESA (Centro) - Fone: 3344-3313/3313-2

DESA (Centro) - Fone: 3344-3313/3313-2

DESA (Centro) - Fone: 3344-3313/3313-2

DESA (Centro) - Fone: 3344-3313/3313-2

DESA (Centro) - Fone: 3344-3313/3313-2

DESA (Centro) - Fone: 3344-3313/3313-2

DESA (Centro) - Fone: 3344-3313/3313-2

DESA (Centro) - Fone: 3344-3313/3313-2

DESA (Centro) - Fone: 3344-3313/3313-2

DESA (Centro) - Fone: 3344-3313/3313-2

DESA (Centro) - Fone: 3344-3313/3313-2

DESA (Centro) - Fone: 3344-3313/3313-2

DESA (Centro) - Fone: 3344-3313/3313-2

DESA (Centro) - Fone: 3344-3313/3313-2

DESA (Centro) - Fone: 3344-3313/3313-2

DESA (Centro) - Fone: 3344-3313/3313-2

DESA (Centro) - Fone: 3344-3313/3313-2





Panfleto  
informativo  
distribuído com  
os doentes



### DENGUE: Cuidados

- **Beber bastante líquido:** água, suco de frutas, soro caseiro, água de coco, sopas, leite, chá.
- **As mulheres com dengue devem continuar amamentar as crianças.**
- **Repouso durante a doença.**

**Se aparecer um ou mais dos seguintes sintomas, procurar imediatamente assistência médica, porque pode ser Dengue Hemorrágica:**

- **Fezes pretas;**
- **Tonturas, vista escura e desmaio;**
- **Muito sono ou agitação;**
- **Dores de barriga;**
- **Vômito frequente;**
- **Pele pálida, fria, seca;**
- **Falta de ar, dificuldade de respirar;**

**Não tomar AAS, Aspirina, Sonrisal, Doril, Melhoral ou qualquer outra medicação que tenha ácido Acetil Salicílico ou anti-inflamatórios como Cataflan, Voltaren, Scaflan, Tylatil, Profenid, Diclofenaco.**



SECRETARIA DE SAÚDE

# Ações de controle vetorial e Mobilização Social

# Programa de Saúde Ambiental

Implantar uma política, guiada pelos princípios da universalidade, equidade e integralidade, que envolva o planejamento, a execução e a avaliação de serviços e ações dirigidas ao meio-ambiente com o propósito de promover e proteger a saúde na população do Recife a partir da identificação, eliminação e/ou redução das situações ou dos fatores de risco associados à ocorrência de doenças e agravos.



## OBJETIVOS ESPECÍFICOS

Executar ações de vigilância epidemiológica, de controle, de educação em saúde e de informação em saúde dirigidas ao:

1- Meio físico biológico (setor fauna) para reduzir a

incidência de:

- Doenças transmitidas por vetores, raiva e agressões por animais; leptospirose; acidentes provocados por animais sinantrópicos e peçonhentos.

2 – Meio físico biológico (setor água)

3 - Meio físico biológico (setor solo)

4 - Meio social (setor moradia)



# AÇÕES DE CONTROLE VETORIAL



Início do primeiro ciclo

Identificação e eliminação físico / mecânica de criadouros

Identificação de resistência do vetor ao Temefós

Pleito para mudança de larvicida ao MS (março)

Início do uso do BTI em abril de 2002



# AÇÕES DE CONTROLE VETORIAL

Uso de ovitrampas – retirada de ovos

Ações conjuntas com a EMLURB nos  
Cemitérios e Praças Públicas

Reunião com ANVISA

Intensificação de ações nos Hospitais



# AÇÕES DE CONTROLE VETORIAL

Incremento das ações em outros locais vulneráveis

Dia D nas Construções Civil – treinamento dos responsáveis

ADEMI – Reduzir o número de Recusas  
em Prédios Residenciais

Reunião com o Ministério Público  
(Acesso a Imóveis Fechados)

## Canteiros vistoriados

Os canteiros de obras do Recife foram ontem alvo de um trabalho reforçado de combate à dengue. A ação foi programada porque nesses locais nem sempre os reservatórios de água são vedados, o que facilita a reprodução do mosquito *Aedes aegypti*. As visitas dos agentes se concentraram no Distrito Sanitário VI, que engloba os bairros da Zona Sul da cidade. E as construções que ficam nas imediações da avenida Boa Viagem foram as primeiras a serem vistoriadas por uma equipe de sete agentes.

Na avaliação do gerente do Distrito, Marne Portela, a divulgação prévia de informações sobre a dengue levou a maioria dos canteiros visitados a tomar providências quanto a proliferação do mosquito. "Encontramos muitos focos, mas a nossa expectativa era encontrar mais. Pelo visto, a conscientização já começou nesses locais". Segundo Portela, os tanques que armazenam a água usada pelos operários ainda são

os pontos em que se encontra o maior número de larvas do *Aedes*.

Num dos canteiros visitados ontem, entre as avenidas dos Navegantes e Conselheiro Aguiar, os mais de 50 operários até ajudaram os agentes de saúde na busca pelos focos do mosquito. Isso porque eles receberam aula sobre dengue, programada pela construtora. "Por isso, estamos agora tampando todos os lugares que guardam água", informou o ajudante de pedreiro, José Martins da Silva.

No próximo dia 5, o Sindicato da Habitação de Pernambuco (Secovi) irá promover uma palestra com síndicos e administradores de condomínios sobre a dengue. O encontro foi acertado após uma reunião entre os dirigentes da Secovi e a Secretaria de Saúde do Recife. A palestra, que irá contar com a presença da bióloga Sinara Batista, terá como objetivo orientar sobre os procedimentos que devem ser adotados para eliminar focos do mosquito.



Ação nos mercados públicos



Ação em Via Pública



Ações em locais públicos



Ação nos cemitérios



Ação em praça





Agentes de Saúde (Ambiental e Comunitário em ação nas comunidades



A partir do diagnóstico de uma concentração de casos em áreas próximas a obras de construção civil e da constatação de recusas dos condomínios de classe média em receber os ASA



Ações com a construção civil



## Condomínios

### Parcerias contra a Dengue

Quem participou da reunião de diretores do Secovi/PE, no dia 28 de fevereiro, teve a oportunidade de conferir a real situação da epidemia de Dengue que se instalou não só no Grande Recife, mas em todo o Brasil. É que durante o encontro, os diretores da entidade e seus associados, representantes da Secretaria de Saúde da Prefeitura do Recife trouxeram um breve panorama da situação em nossa cidade.

Durante a reunião, o gerente do 4º Distrito da Secretaria de Saúde da PCB, Antônio Carlos, a diretora do Departamento de Vigilância e Saúde do 4º Distrito, Maria Tereza e o representante da Secretaria, Oscar Costa e Lima solicitaram o apoio de todos os presentes, de diretores de condomínios e administradores de condomínios do Secovi/PE. Antenor Lino, frisou a capacidade comprovada da população de unir esforços diante de um grande problema público. "Hoje a sociedade tem um maior sentimento de cidadania e de participação", destacou ele. "Os agentes de saúde, ecobios, jamais conseguiram combater essa epidemia", considerou ele, incentivando a participação dos associados à entidade.

De acordo com o gerente do 4º Distrito, os dados são ainda mais alarmantes do que os que vêm sendo publicados na mídia. "Por conta da subnotificação, multiplica-se o número divulgado por quatro, e aí você chega mais próximo do que está acontecendo nas comunidades", diz Antônio Carlos, que fez ainda um outro alerta grave: "A grande preocupação é que ainda nem estamos próximos do pico da doença, que deverá ocorrer só daqui a quatro semanas".

Também foi informado na reunião a descoberta do Den 2, um terceiro tipo de Dengue, cujo mosquito transmissor tem algumas diferenças em relação ao Aedes Aegypti. "Enquanto o Aedes Aegypti passa despercebido e sua picada é indolor, o outro é mais silencioso, ainda está se adaptando ao habitat urbano, portanto é mais agressivo. Também é quieto, apesar de se mover preto. Nas costas do porco vetor tem um traço, já no Aedes, o desenho dá um formato de lira", diferencia o gerente.

Uma outra curiosidade que pode deixar os moradores de andares mais elevados bem menos confortáveis é que as suas chances de contrair a doença são mínimas, e o fato de que o mosquito voa até 200 metros de altura. Ou seja, considerando que o prédio mais alto da cidade não chega a isso, não escapa ninguém.

**Diretores do 4º Distrito da Secretaria de Saúde da Prefeitura do Recife participaram de reunião de diretores do Secovi/PE, no dia 28 de fevereiro. Na ocasião, ressaltaram a importância de parcerias do governo com a sociedade organizada como únicas forma eficaz de combate ao Aedes Aegypti, vetor da Dengue.**



Elaboração:  
Equipe da Diretoria de  
Vigilância em Saúde

Distribuídos em  
locais de maior  
risco

PLANILHA DE ORIENTAÇÃO PARA MONITORAMENTO DE CRIADOUROS DO Aedes Aegypti



ONDE	O QUE
ARMAZEM DE CONSTRUÇÃO	BALDES/LATAS DE TINTA/ OUTROS DEPÓSITOS
BORRACHARIA	BANHEIROS/COZINHAS
CEMITÉRIOS	BETONEIRAS
CRECHES E ABRIGOS	PLANTAS Q/ ACUMULAM ÁGUA NAS FOLHAS
CLUBES/CENTROS SOCIAIS	CACOS DE VIDRO/BURACOS EM MUIROS/PAREDES
DEPÓSITOS DE VEÍCULOS	CAIXA DE GORDURA/ESGOTO (NÃO UTILIZADAS)
EDIFÍCIOS/CONJ. RESID. (INTERIOR)	CAIXAS DE FRAÇÃO
ESCOLAS/UNIVERSIDADES	CALHAS
ESTABELECIMENTOS HOSPEDAGEM	CARRO DE MÃO
FEIRAS/COMÉRCIO INFORMAL	COPOS DESCARTÁVEIS
FERRO VELHO	DEPÓSITOS DE ÁGUA (TANQUES, CISTERNAS, ETC)
HOSPITAIS E POSTOS DE SAÚDE	DEPÓSITOS DE ÁGUA E ALIMENTOS DE ANIMAIS
INSTITUIÇÕES PÚBLICAS	ESCAVAÇÕES
JARDINS/QUINTAIS	FLOREIRAS/VASCOS PLANTAS (C/ ÁGUA)/SUPORTES
MERCADOS	FLOREIRAS/VASCOS PLANTAS (C/ BARRO)/SUPORTES
OBRAS	GARRAFAS/LATAS
PARQUES/PRAÇAS/SEMENTEIRAS	LAGOS/TANQUES ORNAMENTAIS/FONTES
PRAIAS	LAJES
RESIDÊNCIAS (INTERIOR)	LIXEIRAS
SHOPPING	LIXO
TEATROS/CINEMAS	COOS DE ÁRVORES/BAMBUS/QUENGAS DE COCO
TERRENOS BALDIOS	RSOINAS
VIAS PÚBLICAS	RNELS
	POÇO DE ELEVADOR
	POÇOS/CAÇIMBAS
	QUENGAS DE COCO/COCO VERDE
	TELHAS/CX D'ÁGUA/VASCOS/ETC. ARMAZENADOS

## Ação nas escolas municipais



Coleta de garrafas  
Pet,  
Premiação das  
escolas que mais  
coletaram.  
Garrafas usadas  
para confecção de  
ovitrampas



## Ações com a população



Amigos do Recife  
Contra a Dengue







Dia de Mobilização Municipal



# Divulgação das Informações Transparência como princípio



# Divulgação e Informação – População e Mídia

Informes diários

Boletins eletrônicos  
2 vezes por semana

Prefeitura do Recife  
Secretaria de Saúde  
Diretoria de Epidemiologia e Vigilância à Saúde  
Diretoria Executiva de Epidemiologia

Informe Epidemiológico Diário sobre Dengue

## DENGUE NO RECIFE

ATENÇÃO: A diferença entre o número de casos deste Informe e o registrado no Informe anterior (de 05-04-2002) NÃO é referente ao número de casos ocorridos nas últimas 72 horas. Esta diferença reflete a contagem de casos (cujos primeiros sintomas da doença surgiram a partir de 31-12-2001) e a

Número de casos de Dengue Notificados, Confirmados, Descartados e em Investigação, segundo Distrito Sanitário. Recife, 30-12-2001 a 08-04-2002\*

DISTRITO SANITÁRIO	Nº DE CASOS					
	Notificados	Confirmados		Em Investigação		Descartados
		D. Clássica	D. Hemorrágica	D. Clássica	D. Hemorrágica	
I	2483	2195	01	244	06	37
II	3972	3540	09	106	23	294
III	5552	4938	11	218	09	376
IV	4783	3582	17	513	51	620
V	4641	4276	04	20	13	328
VI	7890	6715	19	272	76	808
RECIFE	29321	25246	61	2474	178	2463


Fonte: Diretoria de Epidemiologia e Vigilância à Saúde / Distritos Sanitários – Secretaria de Saúde do Recife  
\* Dados provisórios, sujeitos à revisão.

Óbitos Notificados de Dengue Hemorrágica. Recife, 2002\*

Data do Óbito	Sexo	Idade (em anos)	Bairro de Residência	Situação
19/02/2002	feminino	31	Campo Grande	Confirmado
19/02/2002	masculino	21	Torre	Suspeito
21/02/2002	masculino	74	Iputinga	Suspeito
23/02/2002	masculino	58	Santo Amaro	Confirmado
02/03/2002	masculino	45	Iputinga	Suspeito
04/03/2002	feminino	50	Pina	Suspeito
14/03/2002	feminino	03	Ipsej	Suspeito
12/03/2002	masculino	49	Afogados	Suspeito
23/03/2002	feminino	37	Arruda	Suspeito

Fonte: Diretoria de Epidemiologia e Vigilância à Saúde / Distritos Sanitários – Secretaria de Saúde do Recife  
\* Dados provisórios, sujeitos à revisão.

PREFEITURA DO RECIFE  
Secretaria de Saúde - Diretoria de Epidemiologia e Vigilância à Saúde




### DENGUE

INFORMAÇÕES BÁSICAS PARA INTERNAUTAS

TRANSMISSÃO DA DOENÇA

Recife 2002

PREFEITURA DO RECIFE  
Secretaria de Saúde - Diretoria de Epidemiologia e Vigilância à Saúde




#### O QUE É DENGUE?

A dengue é uma doença febril aguda, de etiologia viral e de evolução benigna, na forma clássica; e grave quando se apresenta na forma hemorrágica.

A dengue é hoje a mais importante arbovirose que afeta o homem e constitui-se em sério problema de saúde pública no mundo, especialmente nos países tropicais, onde as condições do ambiente favorecem o desenvolvimento e a proliferação do *Aedes aegypti*, principal mosquito vetor.

PREFEITURA DO RECIFE  
Secretaria de Saúde - Diretoria de Epidemiologia e Vigilância à Saúde




#### QUAL A CAUSA DA DENGUE?

A dengue é causada por um vírus. São conhecidos quatro sorotipos: 1, 2, 3 e 4.

Os vetores são mosquitos do gênero *Aedes*. Nas Américas, o vírus da dengue persiste na natureza mediante o ciclo de transmissão homem—*Aedes aegypti*—homem. O *Aedes albopictus*, já presente nas Américas e com ampla dispersão na região Sudeste do Brasil, é o vetor de manutenção da dengue na Ásia, mas até o momento não foi associado à transmissão do vírus da dengue nas Américas. A fonte da infecção é o homem, hospedeiro vertebrado.

Observação: O mosquito que transmite a filaríose é outro: *Culex*

PREFEITURA DO RECIFE  
Secretaria de Saúde - Diretoria de Epidemiologia e Vigilância à Saúde




#### COMO SE TRANSMITE A DENGUE?

A transmissão se faz pela picada dos mosquitos *Aedes aegypti*, no ciclo homem—*Aedes aegypti*—homem. Após um repasto de sangue infectado, o mosquito está apto a transmitir o vírus, depois de 8 a 12 dias de incubação extrínseca.

#### PODE-SE CONTRAIR DENGUE ENTRANDO EM CONTATO DIRETAMENTE COM UMA PESSOA DOENTE?

Não há transmissão por contato direto entre uma pessoa sadia e um doente ou indiretamente com suas secreções, nem com fontes de água ou alimento.

PREFEITURA DO RECIFE  
Secretaria de Saúde - Diretoria de Epidemiologia e Vigilância à Saúde




#### O QUE ACONTECE SE O MOSQUITO *Aedes aegypti* PICAR UMA PESSOA DOENTE?

O mosquito poderá se infectar com o vírus e posteriormente transmiti-lo a outras pessoas, mantendo o ciclo: homem - *Aedes aegypti* - homem. O período de viremia começa um dia antes do aparecimento da febre e vai até o sexto dia da doença.

#### QUANTO TEMPO APÓS A PICADA DO MOSQUITO INFECTADO, SURTEM OS SINTOMAS OU SINAIS DA DOENÇA?

Após 3 a 15 dias, sendo em média de 5 a 6 dias.

PREFEITURA DO RECIFE  
Secretaria de Saúde - Diretoria de Epidemiologia e Vigilância à Saúde



#### QUALQUER PESSOA PODE ADOECER DE DENGUE?

Uma vez exposta aos vírus da Dengue, qualquer pessoa pode adoecer. A suscetibilidade ao vírus da dengue é universal.

#### UMA MESMA PESSOA PODE TER DENGUE MAIS DE UMA VEZ?

Pode, pois a imunidade é permanente somente para um mesmo sorotipo (homóloga). Ou seja, uma pessoa pode ter tido dengue pelo vírus 1 e, posteriormente, ter dengue pelo vírus 2, ou pelo vírus 3, ou pelo vírus 4.

Informações  
sobre o vetor  
veiculada pela  
imprensa  
a partir de  
dados da  
Secretaria  
de Saúde do  
Recife

## ▷ O QUE FAZER PARA ELIMINAR OS CRIADOUROS



**1** Todos os objetos que podem acumular água de chuva (copos descartáveis, tampas de refrigerantes, cascas de coco, etc): devem ser esvaziados e, se não servirem mais, colocados em lixeiras tampadas

**2** Água das jarras de flores: deve ser trocada duas vezes por semana e a jarra bem lavada para eliminar ovos do mosquito que podem ficar aderidos às paredes. Deve-se evitar o cultivo de plantas em vasos com água (utilizar terra)

**3** Lata: deve ser furada antes de ser descartada, para que não acumule água e colocadas em lixeira tampada



**4** Vasos de flores ou plantas: manter o prato que fica sob o vaso sempre seco (usar terra se for preciso)

**5** Garrafas vazias: devem ser guardadas de cabeça para baixo em locais cobertos

**6** Pneus velhos: devem ser furados para escoar água de chuva e guardados em local coberto

**7** Caixas d'água, bacias sanitárias e cisternas dos prédios ou construções: devem ser limpas com frequência e mantidas cobertas



**8** Cavidades de muros, pedras e árvores: devem ser tampadas com barro ou cimento

**9** Gargalos e fundos de garrafa fixados em muros: devem ser preenchidos com barro ou areia grossa

**10** Floreiras existentes em cemitérios: devem ser furadas por baixo, ou preenchidas com areia grossa

**11**



### Colabore com o trabalho do agente de saúde ambiental

Deixe o profissional entrar na sua casa. Geralmente ele usa farda e crachá. Na dúvida, confirme por telefone, com a Secretaria Municipal de Saúde, se o agente é mesmo do quadro municipal

### FIQUE DE OLHO

#### ▷ Vela de andiroba

Apenas inibe o apetite do mosquito. E precisa ficar acesa permanentemente em todos os cômodos do imóvel, o que gera risco de incêndio

#### ▷ Repelentes e Inseticidas



# Divulgação das Informações Transparência como princípio

- Entrevistas constantes para:
  - Jornais de Circulação Local
  - Rádios
  - Televisão (Jornais; Programas de Auditório; Entrevistas)
  - Mesas Redondas na TV
- Participação:
  - Seminários / Simpósios
  - Debates em Escolas (Rádio Escola de Cursos de Jornalismo, Escolas Públicas e Privadas)
- Reuniões com outras Instituições, Públicas e Privadas

# Situação Epidemiológica



2002

Casos notificados: 40.402 ; 35.399 confirmados,  
4.745 descartados.  
Dengue Hemorrágico - 213 casos; 14 óbitos

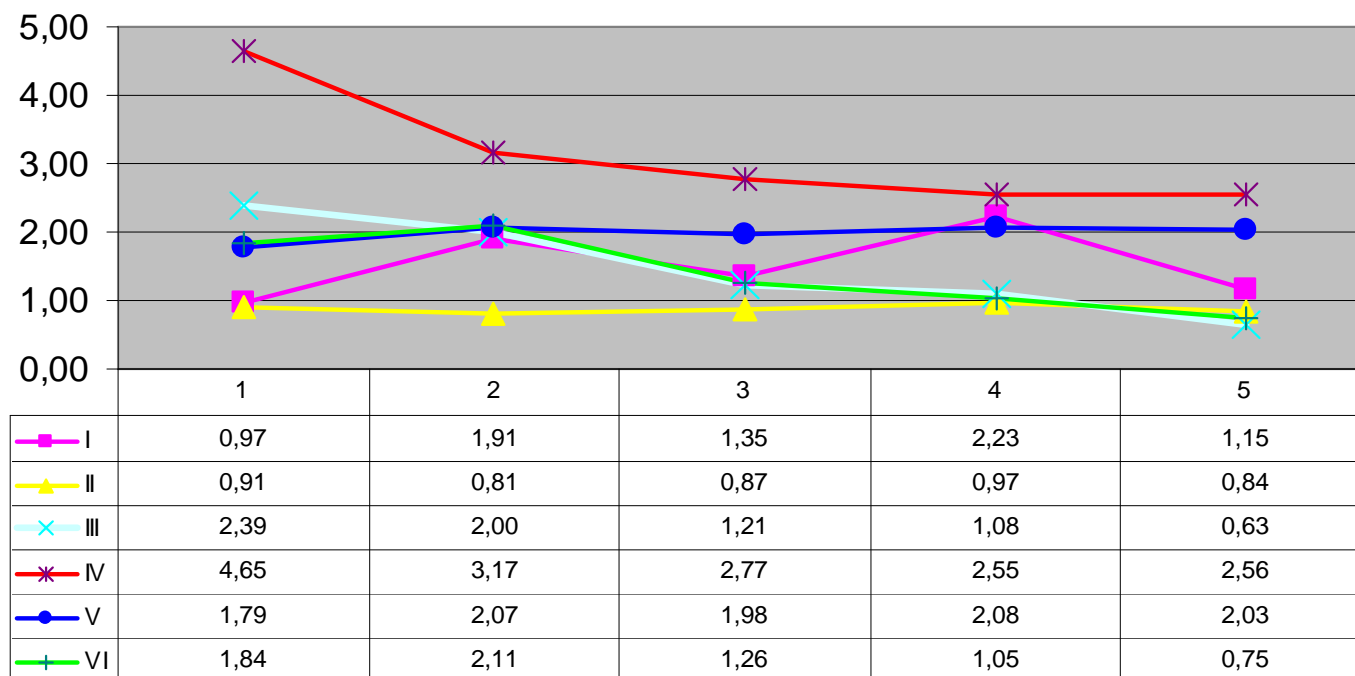
2003

Casos notificados: 1.172; 130 confirmados,  
954 descartados.  
03 casos de FHD autóctones; 02 importados; 01 óbito suspeito.

# Controle Vetorial



**Média dos índices de infestação predial por Aedes aegypti, por Distrito Sanitário, verificados nos 6 ciclos de visitas do ano de 2003.**

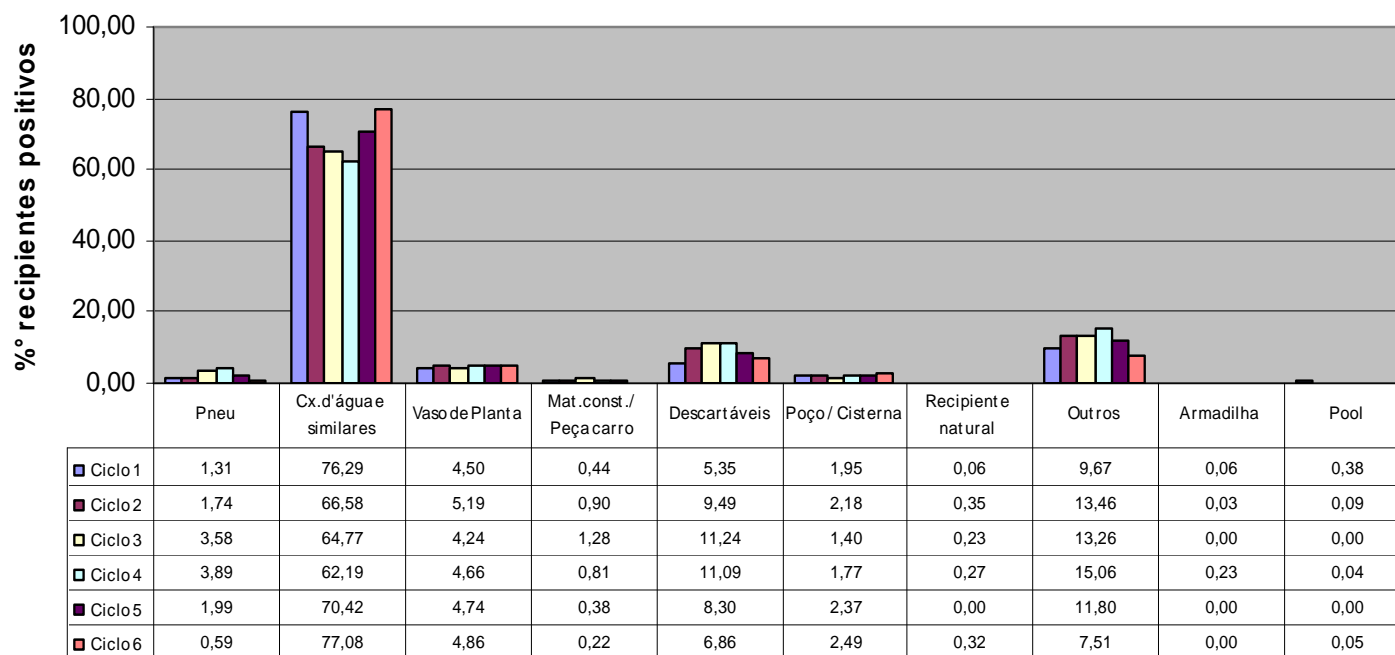




# Controle Vetorial



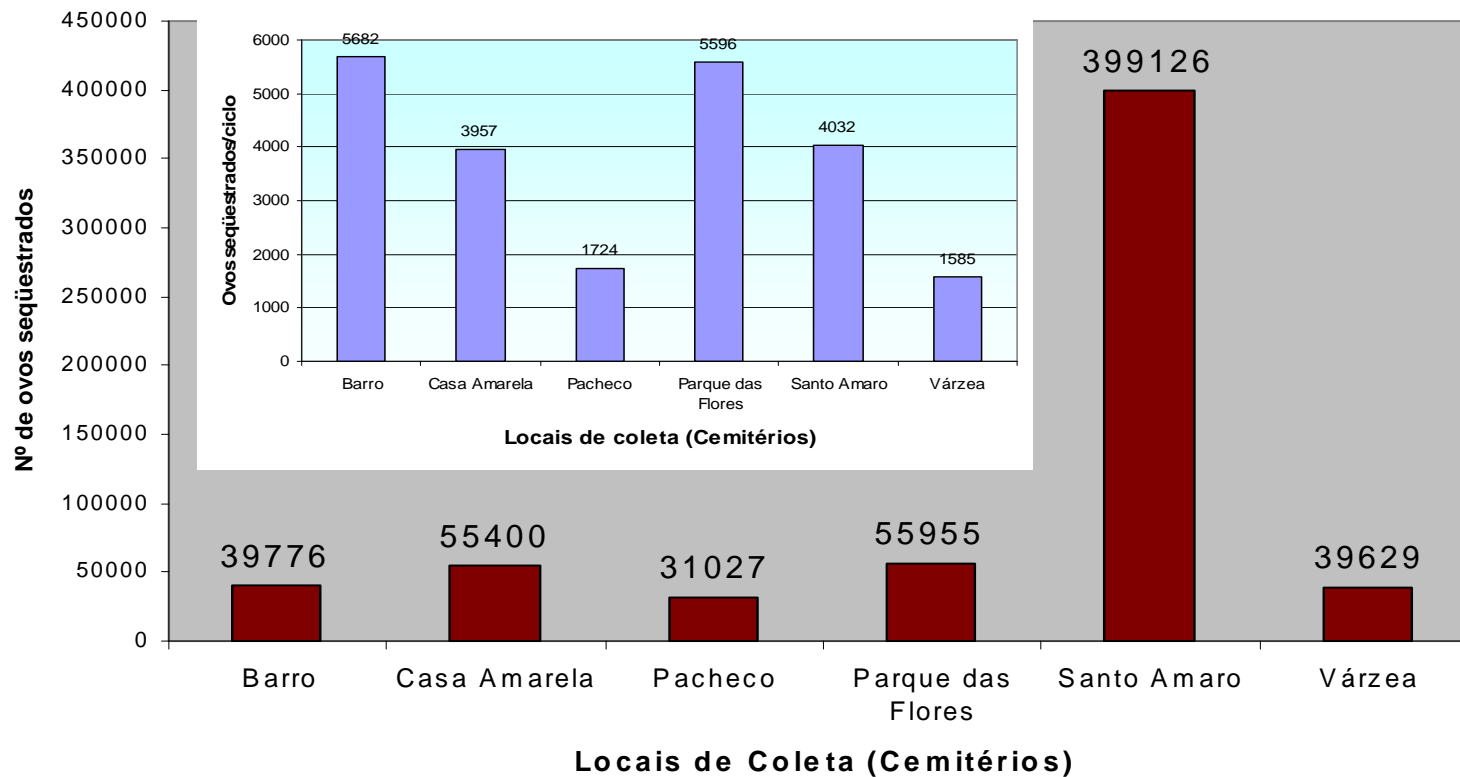
Distribuição, por tipo, de recipientes infestados por *Aedes aegypti* em cada ciclo de visita bimestral no ano de 2003. Recife.



# Controle Vetorial



Total de ovos de *Aedes aegypti* e *Ae. albopictus* coletados em armadilhas de oviposição atrativas, consorciadas com larvicida biológico à base de *Bti*, instaladas em 6 cemitérios da cidade (cinco meses).



---

# Controle Vetorial

---

2002 / 2003

- >80% dos imóveis infestados são do tipo residencial
- 64,78% dos depósitos para armazenamento de água infestados por *Ae. aegypti* e 38,28% por *Ae. albopictus*
- Mais de 700 mil ovos seqüestrados em ovitrampas instaladas em diversos e importantes pontos estratégicos. )
- Ovitrapas instaladas em diversos bairros da cidade – ferramenta de controle de *Aedes* (sequestro de grande número de ovos)

## Apoio da Fiocruz Pernambuco

- Capacitação dos Agentes de Saúde Ambiental (cerca de 900 agentes treinados)
- Identificação da resistência vetorial ao Lavircida então em uso (Temefós)
- Evidências científicas da eficácia do Lavircida Biológico (BTI), subsidiando a reivindicação ao MS para adoção do mesmo no Recife
- Discussões sobre a estratégia de utilização de Ovitrapas, não apenas para monitoramento, e sim para retirada de ovos do ambiente

# Conquistas

- Integração das Vigilâncias Epidemiológica e Entomológica
- Reconhecimento do trabalho realizado por vários setores da sociedade
- Valorização da equipe técnica
- Integração intra e interinstitucional
- Maior efetividade do trabalho articulado
- Ações impactantes (pico 8-10<sup>a</sup> SE com comportamento não epidêmico 18<sup>a</sup> SE).



# Desafios

- Sensibilidade do Sistema de Informação
- Consolidar o Programa de Saúde Ambiental
- Controle vetorial em uma cidade com as características do Recife
  - Eliminação físico e mecânica; uso de ovitrampas
- Mobilização da sociedade em período não epidêmico
  - Grande desafio
- Interesse da imprensa em divulgar informações em períodos não epidêmicos.

Obrigada