

# ZIKA VÍRUS: O ESTADO DA ARTE

Ana Carolina Bernardes Dulgheroff<sup>1</sup>, Liliane Coelho Vieira<sup>2</sup>,  
Lucas Taffarel Faustino Costa<sup>2</sup>, Yago Abrantes Cavalcante<sup>2</sup>

O Zika vírus é um arbovírus emergente primariamente transmitido por vetores do gênero *Aedes* spp., mas existem fortes evidências de transmissão por via sexual e congênita. A febre do Zika foi negligenciada durante muitos anos, mas ganhou destaque em 2015, pois atingiu proporções epidêmicas na América Central e do Sul e foi associada a um importante aumento do número de casos de doenças congênitas e distúrbios neurológicos no Brasil. O diagnóstico laboratorial é feito através da reação em cadeia da polimerase precedida de transcrição reversa em tempo real que identifica a presença do material genético do vírus no soro do paciente. Estima-se que em 2015 ocorreram entre 440.000 a 1.300.000 casos de Zika no Brasil e estudos filogenéticos mostraram que o vírus que circula no Brasil pertence à linhagem asiática. Ainda não existe um tratamento específico para Zika vírus e nem uma vacina disponível para a prevenção da doença, portanto são de extrema importância as ações que promovam o controle do vetor e evitem sua picada. Mais estudos a respeito da doença e com o intuito de identificar um antiviral e vacina contra o vírus são essenciais para compreender a dinâmica viral e estabelecer medidas de controle e prevenção da doença, consequentemente evitando suas possíveis complicações.

**Palavras-Chave:** Zika. Microcefalia. Epidemiologia. Controle.

The Zika virus is an emerging arbovirus primarily transmitted by vectors of the genus *Aedes* spp., but there is strong evidence of sexual and congenital transmission. The Zika fever was neglected for many years, but gained prominence in 2015, because reached epidemic proportions in South and Central America and was associated with a significant increase in the number of cases of congenital diseases and neurological disorders in Brazil. The laboratory diagnosis is done by real-time polymerase chain reaction preceded by reverse transcription identifying the presence of genetic material of the virus in the patient serum. It is estimated that in 2015 there were between 440,000 to 1,300,000 Zika cases in Brazil and phylogenetic studies have shown that the virus circulating in Brazil belongs to Asian lineage. There is no specific treatment to Zika virus and no vaccine available for the prevention of disease, so actions that promote vector control and avoid their sting are very important. More studies about the disease and in order to identify an antiviral and vaccine against the virus are essential to understand the viral dynamics and establish disease control and prevention, thus avoiding possible complications.

**Keywords:** Zika. Microcephaly. Epidemiology. Control.

---

<sup>1</sup>Professora e Pesquisadora do Grupo de Estudos e Pesquisas em Imunologia Humana (GEPiH) da Escola Técnica de Saúde, Centro de Ciências da Saúde, Universidade Federal da Paraíba, João Pessoa, Paraíba, Brasil. Cidade Universitária, Bairro: Castelo Branco, João Pessoa, PB, CEP: 58051-900, Brasil; Tel: +55 8332167400; Fax: +55 8332167189. E-mail: anadulgheroff@gmail.com

<sup>2</sup>Alunos do Curso de Medicina da Universidade Federal da Paraíba, Cidade Universitária, Bairro: Castelo Branco, João Pessoa, PB, CEP: 58051-900, Brasil; Tel: +55 8332167400; Fax: +55 8332167189. E-mail: liliane.ppl@gmail.com, taffarelfaustrino@gmail.com, yagoabrantest1@gmail.com.

## 1. INTRODUÇÃO

Nos últimos dois anos o panorama de saúde no Brasil tem sido alterado significativamente pelo aumento no número de casos de doenças exantemáticas com alto potencial de disseminação. Inicialmente, de maneira equivocada, o surto foi relacionado à dengue devido ao caráter endêmico dessa doença e à sintomatologia associada.

Todavia, após testes biomoleculares foi possível determinar que se tratava de infecção por Zika vírus (ZIKV), detectado pela primeira vez no Brasil em maio 2015 (BRASIL, 2015a).

Apesar de ter inúmeras semelhanças com outras arboviroses, como dengue e febre de chikungunya, tais como o vetor de transmissão, sintomatologia e a patogênese, o ZIKV tem certas peculiaridades sintomáticas e possíveis intercorrências clínicas, tais como microcefalia em fetos de gestantes que tiveram infecção pelo vírus durante a gestação e desenvolvimento da síndrome de Guillain-Barré em adultos (EUROPEAN CENTRE FOR DISEASE PREVENTION AND CONTROL, 2016).

A infecção por ZIKV era um assunto negligenciado por cientistas, profissionais da saúde e pela população, provavelmente devido ao caráter benigno da infecção e sua expansão geográfica limitada. No entanto, a doença ganhou destaque em 2015 quando atingiu proporções epidêmicas na América Central e do Sul e foi associada a um importante aumento do número de casos de doenças congênitas e distúrbios neurológicos no Brasil (HEUKELBACH et al., 2016). Assim, em fevereiro de 2016, a Organização Mundial de Saúde declarou a infecção como Emergência de Saúde Pública de Importância Internacional promovendo uma resposta internacional coordenada com o intuito de minimizar a ameaça nos países afetados e reduzir o risco de propagação internacional (WHO, 2016). Desse modo, esta revisão tem por objetivo sintetizar a literatura sobre Zika com a finalidade de atualizar e melhorar a compreensão a respeito das formas de transmissão, sintomatologia, morbidade, epidemiologia e diagnóstico da infecção por ZIKV, como forma de auxiliar a população, os profissionais e gestores da saúde, na

prevenção e manejo clínico desse problema emergente de saúde pública que vem trazendo desdobramentos extremamente críticos para o bem-estar geral.

## 2. REVISÃO DE LITERATURA

### 2.1. Histórico

O ZIKV foi identificado pela primeira vez em 1947, a partir de soro de macaco Rhesus que habitava a floresta de Zika, na Uganda, por isso recebeu esta denominação (DICK; KITCHEN; HADDOW, 1952). Por meio século, o vírus foi detectado esporadicamente em humanos da África e da Ásia, quando em 2007 foi descrito o primeiro surto de ZIKV na Ilha de Yap, Oceania (DUFFY et al., 2009). Em 2013–2014, ocorreu também uma epidemia de infecção pelo vírus na Polinésia Francesa e este surto se espalhou por outras ilhas do pacífico (EUROPEAN CENTRE FOR DISEASE PREVENTION AND CONTROL, 2014). Em fevereiro de 2014 as autoridades chilenas relataram o primeiro caso de infecção pelo Zika vírus no país, em uma criança da Ilha de Páscoa (CHILE, 2014). Em maio 2015, o Ministério da Saúde confirmou a circulação do ZIKV na região nordeste do Brasil (BRASIL, 2015a; CAMPOS et al., 2015; ZANLUCA et al., 2015) e a partir daí casos suspeitos foram confirmados em pelo menos 22 estados do Brasil (BRASIL, 2016).

### 2.2. Classificação e Estrutura

O ZIKV é um arbovírus do gênero *Flavivírus* da família *Flaviviridae* (ICTV, 2015). Como todos os flavivírus, o ZIKV é envelopado e possui um capsídeo icosaédrico (MURRAY; ROSENTHAL; PFALLER, 2014). O vírus é filogeneticamente e antigenicamente relacionado com o Spondweni vírus, possui um genoma de RNA de fita simples e polaridade positiva com 10.794 nucleotídeos de tamanho. O genoma contém uma região 5' e 3' não traduzida flanqueando uma região codificadora que sintetiza 3 proteínas estruturais (do capsídeo, pré-membrana/membrana e do envelope) e 7 proteínas não-estruturais (NS1, NS2A, NS2B, NS3, NS4A, NS4B e NS5) (KUNO; CHANG, 2007).

### 2.3 Transmissão

A transmissão do ZIKV normalmente ocorre por meio dos vetores artrópodes da família *Culicidae* e do gênero *Aedes* spp. (principalmente *Ae. aegypti*) durante o repasto sanguíneo. ZIKV já foi isolado de *Ae. africanus*, *Ae. apicoargenteus*, *Ae. luteocephalus*, *Ae. vitattus*, *Ae. furcifer* e *Ae. aegypti*. Este último possui enorme incidência no Brasil devido aos fatores climáticos e condições de urbanização contributivas ao seu desenvolvimento (HAYES, 2009).

O ZIKV pode ser transmitido da mãe para o feto e já foi descrita também a transmissão sexual (FOY, 2011; MUSSO et al., 2015; OLIVEIRA et al., 2016; OSTER et al., 2016; VENTURI et al., 2016). Alguns autores sugerem que o ZIKV também pode potencialmente ser transmitido por acidente de laboratório, transfusão sanguínea e transplante (MUSSO et al., 2014), indicando que pode ser prudente considerar o rastreamento do ZIKV em doadores de sangue.

### 2.4 Características Clínicas e Complicações

As infecções pelo ZIKV geralmente são assintomáticas, mas quando sintomáticas, apresentam um quadro clínico que se assemelha ao da dengue, manifestando-se principalmente por exantema maculopapular, febre, artrite ou artralgia e conjuntivite. Outros sinais e sintomas como dor retro-orbital, mialgia, cefaleia, edema das extremidades e vômitos podem aparecer (OLSON et al., 1981; DUFFY et al., 2009; IOSS et al., 2014). Normalmente a infecção pelo vírus é autolimitada, no entanto o aparecimento de síndromes neurológicas e autoimunes já foram associadas à infecção por ZIKV. Entre as síndromes neurológicas estão a meningoencefalite, meningite, mielite e a síndrome de Guillain-Barré, sendo que a relação do ZIKV com essa última já foi observada e documentada na Polinésia Francesa e em países da América Central e do Sul, inclusive no Brasil (OEHLER et al., 2014; EUROPEAN CENTRE FOR DISEASE PREVENTION AND CONTROL, 2016; PAHO/WHO, 2016a).

Existe atualmente uma grande preocupação devido ao aumento dos casos de microcefalia em fetos de mães do Brasil que

tiveram a infecção pelo ZIKV durante a gestação (EUROPEAN CENTRE FOR DISEASE PREVENTION AND CONTROL, 2016). Oliveira et al. (2016) detectaram o vírus no líquido amniótico de duas mães de fetos com microcefalia do estado da Paraíba e Mlakar et al. (2016) encontraram o ZIKV no tecido cerebral do feto de uma mãe que teve uma doença febril com erupção cutânea no final do primeiro trimestre da gravidez, mostrando fortes indícios da associação entre a infecção por ZIKV e a microcefalia. O vírus e mudanças patológicas só foram encontrados no tecido cerebral do feto, sugerindo um neurotropismo do vírus. Estudos recentes mostraram que o ZIKV é capaz de infectar, alterar a viabilidade e crescimento de células neurais humanas, assim interferindo no processo de formação do cérebro humano (GARCEZ et al., 2016; TANG et al., 2016). Além disso, está sendo investigada a ocorrência de outras anomalias congênitas, incluindo, além da microcefalia, alterações oftalmológicas, calcificações cerebrais, entre outras (VENTURA et al., 2016; MELO et al., 2016; WHO, 2016), caracterizando assim a síndrome congênita do ZIKV. Rasmussen et al. (2016) sugeriram que já existe evidência acumulada suficiente para inferir uma relação causal entre infecção pré-natal pelo ZIKV e microcefalia e outras graves anomalias cerebrais.

### 2.5 Diagnóstico Diferencial

As características clínicas da infecção por dengue, chikungunya e zika são bastante semelhantes, assim a intensidade de cada sinal e/ou sintoma pode ajudar a diferenciá-las. Devido à amplitude do diagnóstico diferencial, os dados epidemiológicos também favorecem o levantamento das hipóteses diagnósticas (SUMMERS; ACOSTA; ACOSTA, 2015). A dengue, pela abrangência no território nacional, é um dos principais diagnósticos diferenciais a ser realizado. As infecções por dengue geralmente apresentam quadros de febre, mialgias e cefaleia mais intensos que nas infecções por ZIKV e a dengue também pode ser associada a quadros hemorrágicos. Ao contrário da infecção por ZIKV, a infecção por dengue e chikungunya tipicamente não está associada à conjuntivite e edema de extremidades. Os quadros de exantema nas

infecções por ZIKV normalmente são mais exacerbadas. Além disso, as infecções por chikungunya normalmente se apresentam com dor nas articulações relativamente intensa (podem ser até incapacitantes) afetando as mãos, pés, joelhos e costas, ao contrário do observado na infecção por ZIKV. Hepatomegalia normalmente só é observada nas infecções por chikungunya (IOOS et al., 2014; GINIER et al., 2016). Outras doenças exantemáticas devem ser consideradas dependendo da clínica e da procedência geográfica do paciente.

## 2.6 Diagnóstico Laboratorial

Por ter sintomas clínicos semelhantes às outras viroses causadas por arbovírus, tais como a dengue e Chikungunya, a infecção por ZIKV deve ter seu diagnóstico confirmado por métodos laboratoriais. Para realização do diagnóstico, devem-se considerar duas fases importantes na patologia do indivíduo infectado pelo ZIKV: a fase aguda e de convalescença. A fase aguda é o período que compreende do 1º ao 5º dia após o início da manifestação dos sintomas. A fase de convalescença é o período após a doença aguda propriamente dita e o estado de plena saúde, que compreende do sexto dia em diante a partir da manifestação dos sintomas (PAHO/WHO, 2015a). Atualmente, o diagnóstico de infecção pelo ZIKV identifica a presença do material genético do vírus na amostra do paciente (soro ou urina) através da reação em cadeia da polimerase (PCR) precedida de transcrição reversa (RT) em tempo real. Recentemente a Fiocruz desenvolveu um Kit para detecção simultânea de dengue, chikungunya e zika, permitindo assim agilizar o diagnóstico diferencial da infecção, pois antes o diagnóstico de cada vírus era feito separadamente. A intenção é que kits deste teste estejam prontos para serem distribuídos em larga escala ainda no primeiro semestre de 2016 (FIOCRUZ, 2016). No entanto, uma desvantagem de utilizar os testes que detectam o material genético do vírus é o fato de o vírus deixar de circular na corrente sanguínea muito rapidamente, a recomendação para retirada do sangue (soro) e análise laboratorial das amostras por RT-PCR é na fase aguda da doença. Por isso a importância da segunda maneira de diagnosticá-lo, através da detecção de anticorpos

produzidos pelo organismo contra o vírus pelos métodos sorológicos. Todavia, até o momento os testes disponíveis no mercado apresentam reação cruzada com outros flavivírus, dificultando o diagnóstico sorológico preciso da infecção (PAHO/WHO, 2015a). A Fiocruz Paraná e outros centros de pesquisa estão tentando desenvolver um teste sorológico mais sensível e específico para detecção do vírus. Este tipo de teste além de normalmente ser mais barato do que o molecular, permite saber se o paciente foi infectado pelo vírus mesmo após a fase aguda da doença.

Ainda no que diz respeito ao diagnóstico, o isolamento do vírus não é uma ferramenta diagnóstica, sendo assim usada apenas para estudos de vigilância em saúde (PAHO/WHO, 2015a).

## 2.7 Epidemiologia

Apesar do relato de ocorrência em humanos desde 1952, os casos de febre por ZIKV eram bastante restritos à costa oeste e leste da África e poucos países da Ásia, a saber: Tailândia, Indonésia e Cambodja.

Desse modo, as características epidemiológicas do ZIKV só começaram a ser reconhecidas a partir de 2007, com o surto ocorrido na ilha de Yap, Micronésia, com mais de 100 casos confirmados para uma população de pouco mais de 10 mil habitantes (IOSS et al., 2014).

Entretanto, a primeira grande epidemia por ZIKV se deu apenas em outubro de 2013, na Polinésia Francesa. O conjunto de ilhas pertencente à França, que já conviviam com epidemias corriqueiras de dengue, reportou cerca de 8510 casos suspeitos de infecção pelo ZIKV do começo da epidemia até o fevereiro de 2014. Desses casos, setenta apresentaram complicações sérias, dos quais, quarenta foram diagnosticados com a Síndrome de Guillain-Barré. A epidemia da Polinésia Francesa foi crucial para a disseminação do ZIKV para outras regiões, dentre elas: Nova Caledônia, Japão, Noruega, Ilha de Páscoa e Continente Americano (IOSS et al., 2014).

No Brasil, casos de infecção pelo ZIKV (inclusive de transmissão autóctone) foram descritos pela primeira vez, no começo de 2015, na região nordeste do país. O vírus foi identificado por meio de técnica de RT-PCR em tempo real em

sete de 24 amostras testadas, provenientes da região de Camaçari, Bahia (CAMPOS et al., 2015) e em oito de 21 amostras, provenientes de estado do Rio Grande do Norte (ZANLUCA et al., 2015). Ainda no início de 2015, o estado de São Paulo notificou a detecção de um caso confirmado na região de Sumaré realizado pelo Instituto Adolfo Lutz. Os casos foram ratificados e outros estados vêm identificando a circulação de casos suspeitos de febre do ZIKV. Casos autóctones de ZIKV já foram descritos em pelo menos 22 estados do Brasil e 35 países das Américas (BRASIL, 2016; PAHO/WHO, 2016b).

Algumas hipóteses tentam explicar como o ZIKV foi introduzido no território brasileiro. Inicialmente, a ideia mais aceita relata que a introdução ocorreu durante a Copa do Mundo FIFA de 2014. Todavia, estudos filogenéticos mostraram que as cepas mais próximas daquela isolada no Brasil eram provenientes de pacientes da Polinésia Francesa e das ilhas do pacífico, pertencentes à linhagem asiática. No entanto, os países do pacífico nos quais o vírus é endêmico não competiram. Assim outra hipótese levantada é que a introdução do vírus aconteceu durante o Campeonato Mundial de Canoagem Va'a realizado em 2014 no Rio de Janeiro. Neste campeonato equipes de quatro países do Pacífico onde o vírus é endêmico participaram (MUSSO, 2015). No entanto, resultados da análise filogenética e do relógio molecular de cepas de ZIKV mostram uma introdução única de ZIKA para as Américas, que se estima ter ocorrido entre maio e dezembro de 2013, portanto, antes da ocorrência destes eventos (FARIA et al., 2016). A data estimada de origem coincide com um aumento no número de passageiros aéreos de áreas endêmicas para ZIKV para o Brasil, bem como com surtos notificados nas ilhas do Pacífico. Diante do exposto, Faria et al. (2016) acreditam que o aumento da mobilidade humana fornecerá hipóteses mais úteis para introdução do vírus, do que hipóteses focadas em eventos específicos.

Estima-se que em 2015 ocorreram entre 440.000 a 1.300.000 casos de Zika no Brasil. Desde o começo da epidemia, foram 5.280 casos suspeitos de microcefalia, a maioria deles no nordeste do Brasil, tendo sido descritas 108 mortes. Até meados de fevereiro de 2016, 508

casos de microcefalia já foram confirmados. Em contraste, a taxa média anual relatada anteriormente a este período era de 163 casos (HEUKELBACH et al., 2016).

## 2.8 Tratamento, prevenção e controle

Ainda não existe um tratamento específico para combater o vírus. É importante o tratamento sintomático porque as dores, como a artralgia e cefaleia, constantemente relatadas pelos pacientes, representam um incômodo bastante acentuado. É recomendado então que a dor e febre sejam tratados com o uso de paracetamol. Diante de erupções pruriginosas, é orientada a administração de medicamentos anti-histamínicos (BRASIL, 2015b). O uso de ácido acetilsalicílico não é recomendado devido ao risco de desenvolvimento da síndrome de Reye em crianças e da possibilidade de ocorrência de complicações hemorrágicas. Os pacientes devem ser aconselhados a beber bastante água, principalmente aqueles que estiverem vomitando (BRASIL, 2015b; PAHO/WHO, 2015b).

Não existe uma vacina disponível para a prevenção da doença, portanto, são de extrema importância ações que promovam o controle do vetor e evitam sua picada. Tais ações são dificultadas por conta das características urbanas e domiciliares do *Aedes aegyptis*, de grande importância epidemiológica no Brasil por ter distribuição geográfica principalmente nas regiões tropicais. O cuidado deve ser adicional nas primeiras horas da manhã e ao final da tarde, período que corresponde ao de maior ocorrência de picadas do mosquito (SUMMERS; ACOSTA; ACOSTA, 2015). Esses cuidados envolvem o uso constante de repelentes que contenham DEET, IR3535 ou icaridina, o uso de roupas longas e claras, além do uso de mosquiteiros (IOSS et al., 2014). Manter portas e janelas fechadas ou utilizar telas de proteção também são consideradas medidas importantes.

A redução da densidade do vetor é essencial para diminuir a possibilidade de transmissão da doença. As ações com esse fim carecem da adesão tanto das instâncias governamentais e seus mais variados órgãos competentes, quanto da população em geral. As autoridades devem conduzir intervenções quanto

ao uso de inseticidas eficientes contra os vetores, identificar e eliminar os possíveis focos de espécies de mosquitos transmissores do ZIKV que se encontram em áreas comuns (escolas, hospitais, parques, etc.) das cidades, organizar campanhas de conscientização da população acerca da necessidade de eliminação dos criadouros dos mosquitos. Em contrapartida, a sociedade também precisa se mobilizar e eliminar os possíveis focos de *Aedes* presentes nas suas residências (PAHO/WHO, 2015b).

Diante das dificuldades eminentes em combater a infecção pelo ZIKV, outras medidas importantes vêm sendo estudadas para que, implantadas em larga escala, possam exercer um impacto efetivo na diminuição da transmissão da doença. Tais medidas incluem a técnica do inseto estéril (STI), que utiliza a radiação para induzir a esterilidade; a introdução da bactéria *Wolbachia* em ovos do mosquito *Aedes aegypti*, com a finalidade de incapacitar o inseto de transmitir o ZIKV; e a produção de mosquitos transgênicos que sejam refratários ao vírus (BOURTZIS, et al., 2016).

Vale ressaltar que devido à possibilidade de transmissão do vírus por outras formas que não através dos vetores (mãe para filho, sexual, transfusão de sangue e transplante) é recomendado também implementar medidas de controle e prevenção que considerem estas formas de transmissão (OSTER et al., 2016).

A infecção pelo ZIKV passou a ser de notificação compulsória em 2016 devido ao aumento do número de casos e a associação com microcefalia no feto.

### 3. CONSIDERAÇÕES FINAIS

A Zika é uma doença primariamente transmitida por um mosquito, mas existem fortes evidências de transmissão por via sexual, da mãe para o filho e através do sangue contaminado. Este vírus tem atualmente causado uma epidemia na América do Sul e Central. A infecção é normalmente assintomática e autolimitada. No entanto, complicações em adultos (Guillain-Barré) e em fetos de gestantes que tiveram infecção pelo vírus (microcefalia, morte fetal e outras anomalias congênitas) têm sido relatadas.

A disseminação extremamente rápida desta arbovirose emergente tem representado um desafio para os médicos, comunidade científica e governos federais, bem como para a população; e precisa ser controlada, principalmente em gestantes.

Mais estudos a respeito dos aspectos clínicos, patogênese, transmissão, epidemiologia do ZIKV e com o intuito de identificar um antiviral, imunoterapia ou vacina, assim como de desenvolver testes de ELISA confiáveis para diagnóstico da infecção por ZIKV são essenciais para se conhecer a dinâmica viral e estabelecer medidas de controle e prevenção da doença, conseqüentemente evitando suas possíveis complicações.

### 4. REFERÊNCIAS

BOURTZIS, K. et al. More than one rabbit out of the hat: Radiation, transgenic and symbiont-based approaches for sustainable management of mosquito and tsetse fly populations. *Acta Trop.*, v.157, p.115-130, 2016.

BRASIL. Ministério da Saúde. Confirmação do Zika Vírus no Brasil. 14 maio 2015a. Disponível em:

<<http://portalsaude.saude.gov.br/index.php/o-ministerio/principal/secretarias/svs/noticias-svs/17702-confirmacao-do-zika-virus-no-brasil>> Acesso em: 05 nov. 2015.

BRASIL. Ministério da Saúde. Febre pelo vírus Zika: uma revisão narrativa sobre a doença. *Boletim Epidemiológico*, v. 46, n. 26, p. 1-7, 2015b. Disponível em: <<http://portalsaude.saude.gov.br/images/pdf/2015/agosto/26/2015-020-publica----o.pdf>>. Acesso em: 05 mar. 2016.

BRASIL. Secretaria de Vigilância em Saúde – Ministério da Saúde. Monitoramento dos casos de dengue, febre de chikungunya e febre pelo vírus Zika até a Semana Epidemiológica 8, 2016. *Boletim Epidemiológico*, v. 47, n. 14, 2016. Disponível em: <<http://combateaedes.saude.gov.br/images/sala-de-situacao/2016-008-Dengue-SE8.pdf>>. Acesso em: 08 abr. 2016.

- CAMPOS, G. S. et al. Zika Virus Outbreak, Bahia, Brazil. *Emerg Infect Dis.*, v. 21, n. 10, p. 1885-6, 2015.
- CHILE. Ministerio de Salud de Chile. Departamento de Epidemiología. Virus Zika. Informe de Situación. 20 Março 2014. Disponível em: <[http://www.sochinf.cl/sitio/templates/sochinf2008/documentos/2014/Informe\\_situacion\\_Zika\\_Isla\\_de\\_Pascua.pdf](http://www.sochinf.cl/sitio/templates/sochinf2008/documentos/2014/Informe_situacion_Zika_Isla_de_Pascua.pdf)>. Acesso em: 05 nov. 2015.
- DICK, G. W.; KITCHEN, S. F.; HADDOW, A. J. Zika virus. I. Isolations and serological specificity. *Trans R Soc Trop Med Hyg.*, v. 46, n. 5, p. 509-520, 1952.
- DUFFY, M. R. et al. Zika virus outbreak on Yap Island, Federated States of Micronesia. *N Engl J Med.*, v. 360, n. 24, p. 2536-43, 2009.
- EUROPEAN CENTRE FOR DISEASE PREVENTION AND CONTROL. Rapid risk assessment: Zika virus infection outbreak, French Polynesia. 14 February 2014. Stockholm: ECDC; 2014. Disponível em: <<http://ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/Zika-virus-French-Polynesia-rapid-risk-assessment.pdf>>. Acesso em: 05 nov. 2015.
- EUROPEAN CENTRE FOR DISEASE PREVENTION AND CONTROL. Rapid Risk Assessment. Zika virus disease epidemic: potential association with microcephaly and Guillain-Barré syndrome. Fifth update, 11 April 2016. Stockholm: ECDC; 2016. Disponível em: <<http://ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/zika-virus-rapid-risk-assessment-11-april-2016.docx.pdf>>. Acesso em: 16 abr. 2016.
- FARIA, N. R. et al. Zika virus in the Americas: Early epidemiological and genetic findings. *Science*. v. 352, n. 6283, 2016.
- FIOCRUZ. Fundação Oswaldo Cruz. Fiocruz anuncia inovação no diagnóstico simultâneo de zika, dengue e chikungunya. 18 janeiro 2016. Disponível em: <<http://portal.fiocruz.br/pt-br/content/fiocruz-anuncia-inovacao-no-diagnostico-simultaneo-de-zika-dengue-e-chikungunya>>. Acesso em: 21 fev. 2016.
- FOY, B. D. et al. Probable non-vector-borne transmission of Zika virus, Colorado, USA. *Emerg Infect Dis.*, v. 17, n. 5, p. 880-882, 2011.
- GARCEZ, P. P. et al. Zika virus impairs growth in human neurospheres and brain organoids. *Science*. 10.1126/science.aaf6116, 2016. Disponível em: <<http://science.sciencemag.org/content/early/2016/04/08/science.aaf6116.full-text.pdf+html>>. Acesso em: 15 abr. 2016.
- GINIER, M. et al. Zika without symptoms in returning travellers: What are the implications? *Travel Med Infect Dis.*, v.12, n. 1, p. 16-20, 2016.
- HAYES, E. B. Zika virus outside Africa. *Emerg Infect Dis.*, v. 12, n. 9, p. 1347-50, 2009.
- HEUKELBACH, J. et al. Zika virus outbreak in Brazil. *J Infect Dev Ctries.*, v. 10, n. 02, p. 116-120, 2016.
- ICTV. International Committee on Taxonomy of Viruses. Virus Taxonomy: 2015 Release. Disponível em: <[http://www.ictvonline.org/virusTaxonomy.asp?taxnode\\_id=20152493](http://www.ictvonline.org/virusTaxonomy.asp?taxnode_id=20152493)>. Acesso em: 13 jul. 2016.
- IOSS, S. et al. Current Zika virus epidemiology and recent epidemics. *Med Mal Infect.*, v. 44, n.7, p. 302-307, 2014.
- KUNO, J.; CHANG, G. J. G. Full-length sequencing and genomic characterization of Bagaza, Kedougou, and Zika viruses. *Arch Virol.*, v. 152, v.4, p. 687-696, 2007.
- MELO, A. S. O. et al. Zika virus intrauterine infection causes fetal brain abnormality and microcephaly: tip of the iceberg? *Ultrasound Obstet Gynecol.*, v. 47, n. 1, p. 6-7, 2016.
- MLAKAR, J. et al. Zika Virus Associated with Microcephaly. *N Engl J Med.*, v. 374, n. 10, p. 951-958, 2016.
- MURRAY, P. R.; ROSENTHAL, K. S.; PFALLER, M. A. *Microbiologia Médica*. 7. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2014. 888 p.
- MUSSO, D. et al. Potential for Zika virus transmission through blood transfusion demonstrated during an outbreak in French

- Polynesia, November 2013 to February 2014. *Euro Surveill.*, v. 19, n. 14, 2014.
- MUSSO, D. et al. Potential sexual transmission of Zika virus. *Emerg Infect Dis.*, v. 21, n. 2, p. 359-61, 2015.
- OEHLER, E. et al. Zika virus infection complicated by Guillain-Barré syndrome--case report, French Polynesia, December 2013. *Euro Surveill.*, v. 19, n. 9, 2014.
- OLIVEIRA, M. A. S. et al. Zika virus intrauterine infection causes fetal brain abnormality and microcephaly: tip of the iceberg? *Ultrasound Obstet Gynecol.*, v. 47, n. 1, p. 6-7, 2016.
- OLSON, J. G. et al. Zika virus, a cause of fever in Central Java, Indonesia. *Trans R Soc Trop Med Hyg.*, v. 75, n. 3, p. 389-393, 1981.
- OSTER, A. M. et al. Interim Guidelines for Prevention of Sexual Transmission of Zika Virus - United States, 2016. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.*, v. 65, n. 5, p. 120-121, 2016.
- PAHO/WHO. Pan American Health Organization/World Health Organization. Zika Virus Surveillance in the Americas: Laboratory detection and diagnosis. Algorithm for detection Zika Virus (ZIKV). Washington, D.C.: PAHO/WHO; 2015a. Disponível em: <[http://www.paho.org/hq/index.php?option=com\\_docman&task=doc\\_view&gid=30176&Itemid=270](http://www.paho.org/hq/index.php?option=com_docman&task=doc_view&gid=30176&Itemid=270)>. Acesso em: 15 de mar. 2016
- PAHO/WHO. Pan American Health Organization/World Health Organization (WHO). Epidemiological Alert: Zika virus infection - 7 May 2015. Washington, D.C.: PAHO/WHO; 2015b. Disponível em: <[http://www.paho.org/hq/index.php?option=com\\_docman&task=doc\\_view&Itemid=270&gid=30075](http://www.paho.org/hq/index.php?option=com_docman&task=doc_view&Itemid=270&gid=30075)>. Acesso em: 05 mar. 2016.
- PAHO/WHO. Pan American Health Organization/World Health Organization (WHO). Epidemiological Update: Neurological syndrome, congenital anomalies, and Zika virus infection, 17 January 2016. Washington, D.C.: PAHO/WHO; 2016a. Disponível em: <[http://www.paho.org/hq/index.php?option=com\\_docman&task=doc\\_view&Itemid=270&gid=32879&lang=en](http://www.paho.org/hq/index.php?option=com_docman&task=doc_view&Itemid=270&gid=32879&lang=en)>. Acesso em: 05 mar. 2016.
- PAHO/WHO. Pan American Health Organization/World Health Organization. Zika Epidemiological Update - 14 April 2016. Washington, D.C.: PAHO/WHO; 2016b. Disponível em: <[http://www.paho.org/hq/index.php?option=com\\_docman&task=doc\\_view&Itemid=270&gid=34183&lang=en](http://www.paho.org/hq/index.php?option=com_docman&task=doc_view&Itemid=270&gid=34183&lang=en)>. Acesso em: 15 abr. 2016.
- RASMUSSEN, S. A. et al. Zika Virus and Birth Defects - Reviewing the Evidence for Causality. *N Engl J Med.* 2016. Disponível em: <<http://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJMs1604338>>. Acesso em: 15 abr. 2016.
- SUMMERS, D. J.; ACOSTA, R. W.; ACOSTA, A. M. Zika Virus in an American Recreational Traveler. *J Travel Med.*, v. 22, n.5, p. 338-340, 2015.
- TANG, H. et al. Zika Virus Infects Human Cortical Neural Progenitors and Attenuates Their Growth. *Cell Stem Cell.*, v.8, p. 1-4, 2016.
- VENTURA, C. V. et al. Zika virus in Brazil and macular atrophy in a child with microcephaly. *Lancet.*, v. 387, n. 10015, p. 228, 2016.
- VENTURI, G. et al. An autochthonous case of Zika due to possible sexual transmission, Florence, Italy, 2014. *Euro Surveill.*, v. 21, n. 8, 2016.
- WHO. WORLD HEALTH ORGANIZATION. WHO Director-General summarizes the outcome of the Emergency Committee regarding clusters of microcephaly and Guillain-Barré syndrome. 2016. Disponível em: <<http://www.who.int/mediacentre/news/statements/2016/emergency-committee-zika-microcephaly/en/>>. Acesso em: 06 fev. 2016.
- ZANLUCA, C. et al. First report of autochthonous transmission of Zika virus in Brazil. *Mem Inst Oswaldo Cruz.*, v. 110, n. 4, p. 569-72, 2015.