

O impacto do vírus Zika no Brasil e no mundo

The impact of Zika virus in Brazil and in the world

Emanuela Fernanda Tureta¹
Rafael Lopes da Rosa²
Markus Berger³
Lucélia Santi⁴
Jorge Almeida Guimarães⁵
Walter Orlando Beys-da-Silva⁶

Resumo

O vírus Zika, transmitido por mosquitos do gênero *Aedes*, foi responsável recentemente por um grande surto de infecções e condições patológicas a ele associadas. Muitos casos de microcefalia e outras complicações neurológicas foram relacionados ao vírus, tornando-o alvo de diversas pesquisas no Brasil e no mundo. As investigações científicas, relacionadas ao Zika, em muito pouco tempo, já foram capazes de melhorar o diagnóstico, promover avanços no desenvolvimento de vacinas e outras maneiras de prevenção, bem como maior entendimento sobre as patologias associadas. Neste trabalho, todos esses aspectos foram revisados e discutidos, apresentando um panorama geral sobre o Zika e seu impacto global, especialmente no Brasil.

Palavras-chave: Infecção. Zika. Microcefalia.

Abstract

The Zika virus, transmitted by mosquitoes of the genus Aedes, was recently responsible for a major outbreak of infections and pathological associated conditions. Several cases of microcephaly and other neurological impairments were related with the virus, making Zika a target of multiple research projects in Brazil and worldwide. Scientific investigations, related to Zika, have, in a short time, already been able to improve the diagnosis, promote advances in vaccine development and other ways of prevention, as well as a better understanding of the associated pathologies. In this article, these mentioned topics were reviewed and discussed presenting an overview towards Zika and its global impact, especially in Brazil.

Keywords: Infection. Zika. Microcephaly.

1 Graduada em Farmácia na Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS), Porto Alegre, RS, Brasil e bolsista de Iniciação à Popularização da Ciência (BIPOP) do Programa Ciência na Sociedade Ciência na Escola 2018/2019 (UFRGS). E-mail: manu_tureta@hotmail.com

2 Doutorando em Biologia Celular e Molecular, mestre em Biotecnologia e graduando em Medicina pela UFRGS. E-mail: rafaelbiotec@gmail.com

3 Doutor em Biologia Celular e Molecular pela UFRGS e pesquisador do Centro de Pesquisa Experimental (CPE) do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA). Porto Alegre, RS. E-mail: markusoliveira@hcpa.edu.br

4 Doutora em Biologia Celular e Molecular pela UFRGS. Professora da Faculdade de Farmácia da UFRGS. E-mail: lucelia.santi@ufrgs.br

5 Professor da UFRGS e pesquisador do CPE – HCPA. Coordenador do Laboratório de Bioquímica Farmacológica. E-mail: guimar@cbiot.ufrgs.br

6 Doutor em Biologia Celular e Molecular pela UFRGS. Professor da Faculdade de Farmácia da UFRGS. E-mail: walter.beys@ufrgs.br

Artigo recebido em 05.04.2019 e aceito em 10.06.2019.



1 Introdução

O vírus Zika (ZIKV) faz parte da família *Flaviviridae*, a qual é formada por um diverso grupo de vírus de RNA, semelhante aos vírus da Dengue, Chikungunya e Encefalite japonesa, todos transmitidos por mosquitos do gênero *Aedes*, principalmente pelas espécies *A. aegypti* e *A. albopictus* (BRITT, 2018; NOOR *et al.*, 2018). O Brasil apresenta um ambiente favorável para ambas as espécies de vetores, o que favorece a transmissão desses vírus (BRITT, 2018). A infecção por esses vírus causa as doenças, conhecidas como arboviroses, ou seja, causadas por vírus, os quais são transmitidos ao homem, através de vetores artrópodes, insetos (mosquitos), carrapatos, entre outros. Desde 2015, a transmissão do ZIKV pelo mosquito foi reportada em 48 países (SHIRLEY *et al.*, 2017). A infecção, causada pelo ZIKV, ganhou muita atenção, devido à associação confirmada com a microcefalia congênita ou adquirida (quando adquirida nos primeiros anos de vida), uma doença neurológica que é caracterizada por diminuição da circunferência da cabeça em crianças recém-nascidas, com diminuição do tamanho do cérebro e problemas de desenvolvimento, podendo levar à morte em casos mais drásticos (ALI *et al.*, 2017). Em uma série de casos sintomáticos em mulheres grávidas infectadas por esse vírus no Brasil, 42% dos fetos apresentaram algum tipo de anormalidade anatômica, durante o exame de ultrassom pré-natal (MINER; DIAMOND, 2017). Por isso, é essencial que seja feito um diagnóstico precoce, seguindo o acompanhamento adequado de todos os infectados. A semelhança molecular entre os vírus e a sintomatologia clínica, observada entre diferentes doenças transmitidas pelos mosquitos do gênero *Aedes*, como dengue e Chikungunya, causam grande dificuldade no diagnóstico correto e específico, devido à ocorrência de reações cruzadas em testes sorológicos. Novas alternativas vêm sendo desenvolvidas nesse sentido, bem como uma busca constante no entendimento molecular e clínico das doenças associadas. Esta revisão irá abordar aspectos gerais do histórico, distribuição geográfica e epidemiologia do ZIKV, além de pontuar como o ZIKV é transmitido, suas apresentações clínicas, diagnóstico, prevenção e avanços no tratamento e possibilidades futuras. Retratando também a produção científica sobre o vírus ZIKA no Brasil e no mundo.

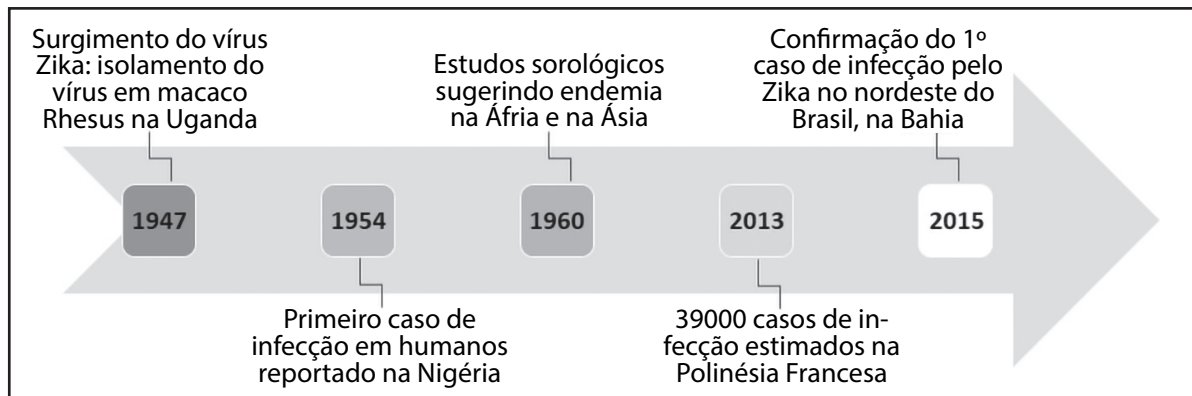
2 Histórico, distribuição geográfica e epidemiologia do ZIKV

O vírus Zika foi primeiramente isolado de macacos Rhesus (*Macaca mulata*), em uma estação de pesquisa de febre amarela, na Floresta de Zika, em Uganda, em 1947 (BRITT, 2018). Posteriormente, em 1954, foi reportada a infecção em humanos na Nigéria e, ao longo das décadas de 1950 e 1960, estudos sorológicos sugeriram tratar-se de uma endemia desse flavivírus em toda a África e em vários países do continente asiático (BRITT, 2018; WIKAN *et al.*, 2016). Em 2007, foi relatado o primeiro surto de infecção pelo vírus Zika na ilha de Yap, nos Estados Federados da Micronésia, seguido por vários surtos em ilhas do Pacífico (ALI *et al.*, 2017; FARIA *et al.*, 2016). Nessas ilhas, 73% da população apresentava sintomas da infecção por Zika, sendo 49 casos efetivamente confirmados (ALI *et al.*, 2017).

Em 2013, outro surto foi registrado, com cerca de 29.000 casos na Polinésia Francesa, atingindo aproximadamente 11% da população. Porém, nesse novo surto, as consequências clínicas foram mais relevantes, apresentando inclusive relatos de complicações neurológicas, como a Síndrome de Guillain-Barré (BRITO *et al.*, 2016). Esse maior número de casos foi relacionado com o provável baixo nível de imunidade para o vírus, com a alta densidade populacional de vetores, presentes naquela região (AUBRY *et al.*, 2015; SONG *et al.*, 2017), além de ser relacionado com a incidência dos vírus da Dengue e Chikungunya co-circulantes (EUROPEAN CENTRE FOR DISEASE PREVENTION AND CONTROL, 2014; OEHLER *et al.*, 2014). Nos anos seguintes, o vírus espalhou-se de forma intensa e consistente por várias regiões e, em 2015, foi detectado no nordeste do Brasil. A figura 1 ilustra a evolução dos casos de infecção pelo Zika.

A importância da epidemia no Brasil está demonstrada no Boletim epidemiológico de Infecções de Zika, divulgado pelo Ministério da Saúde, que estimou entre 497.000 e 1.482.701 casos, somente em 2015 (BRASIL, 2015; BRITO *et al.*, 2016). Estudos moleculares sugeriam que o vírus Zika entrou no Brasil, através do Pacífico, pela similaridade entre as cepas isoladas aqui com as da Polinésia Francesa (ALI *et al.*, 2017). Entretanto, um estudo recente indica que, apesar da confirmação da origem do vírus ser a Polinésia Francesa, sua entrada no Brasil ocorreu de forma indireta (ARGENTA, 2018). O vírus migrou da Polinésia Francesa para a Oceania, depois para a Ilha de Páscoa, seguindo para a América Central e Caribe e, no final de 2013, para o Brasil (ARGENTA, 2018), onde em 2015 ocorreu a primeira epidemia.

Figura 1 - Resumo dos casos de infecção pelo vírus Zika

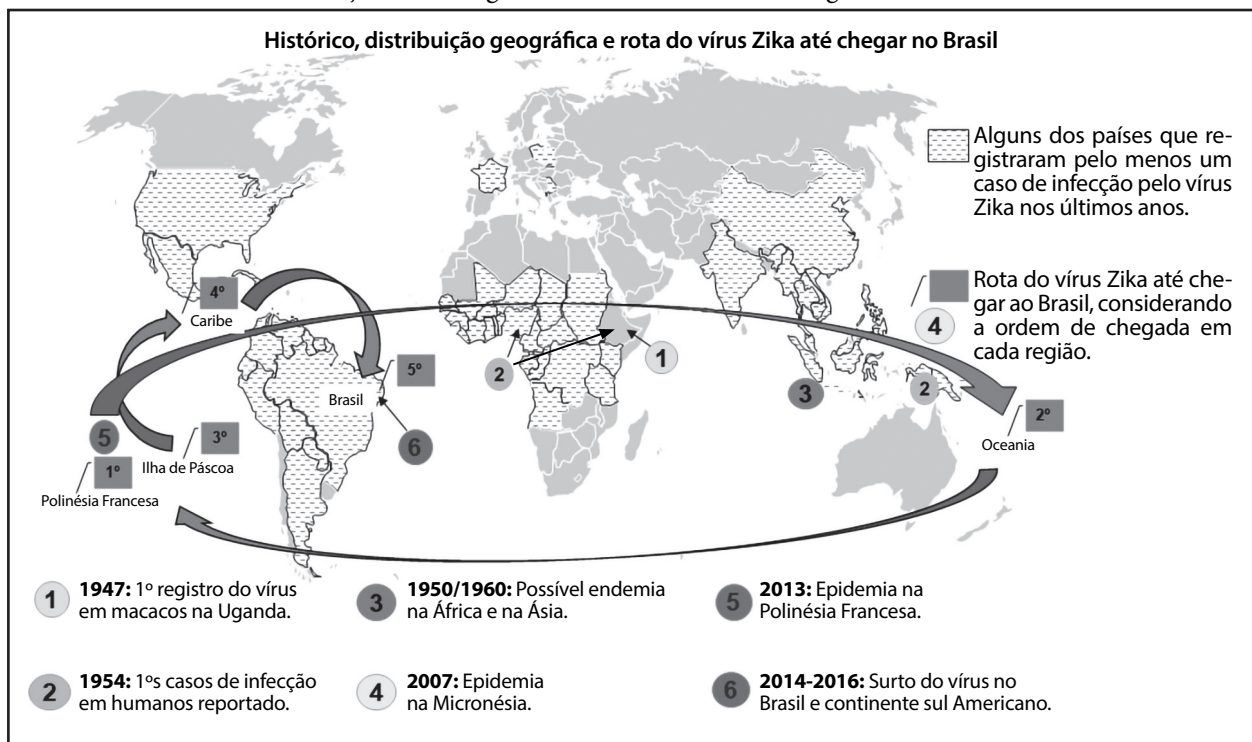


Fonte: Noor *et al.* (2018).

Após a constatação do surto do vírus no Brasil, países como Colômbia, Porto Rico e Caribe também reportaram múltiplos casos confirmados no final de 2015 e em 2016 (BRITO *et al.*, 2016; BRITT, 2018). A partir dessa situação alarmante, em termos de amplitude geográfica e intensidade de casos no continente americano, a Organização Mundial da Saúde declarou, em fevereiro de 2016, o surto de Zika como uma emergência internacional de saúde pública. Até maio de 2016, 60 países relataram circulação do vírus, sendo 35 países situados no continente

americano (BRITO *et al.*, 2016; PAN AMERICAN HEALTH ORGANIZATION, 2016; WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2016a, 2016b). Após os casos reportados em Porto Rico, também foram registrados casos nos Estados Unidos e em diferentes países do continente Europeu (BASILE *et al.*, 2017; ZAMMARCHI *et al.*, 2015). Na figura 2, é possível visualizar sucintamente o histórico do patógeno, bem como a distribuição geográfica nos últimos anos, e o caminho que o vírus percorreu até atingir o território brasileiro.

Figura 2- Distribuição e histórico do ZIKV no mundo, incluindo a sua rota de disseminação até a chegada no Brasil, ocasionando o grande surto de 2015



Fonte: Argenta (2018).

A investigação clínica e a pesquisa científica, sobre os diferentes aspectos relacionados à infecção, causada pelo Zika, começaram mais intensamente, após o estabelecimento da relação com casos crescentes de microcefalia congênita, registrados na região nordeste do Brasil, confirmados pela presença do vírus no líquido amniótico de mulheres grávidas infectadas (BRASIL, 2016a; NUNES *et al.*, 2016). Além disso, estudos retrospectivos na Polinésia Francesa já haviam indicado um aumento no número de casos de microcefalia e outras anormalidades fetais após o surto de Zika em 2013-2014 (CAUCHEMEZ *et al.*, 2016; JOUANNIC *et al.*, 2016; SONG *et al.*, 2017).

No Brasil, o número de casos com suspeita de microcefalia, após o surto inicial, vem diminuindo anualmente (tabela 1). Em 2016, foram registrados 211.779 casos de infecção por ZIKV (BRASIL, 2017a).

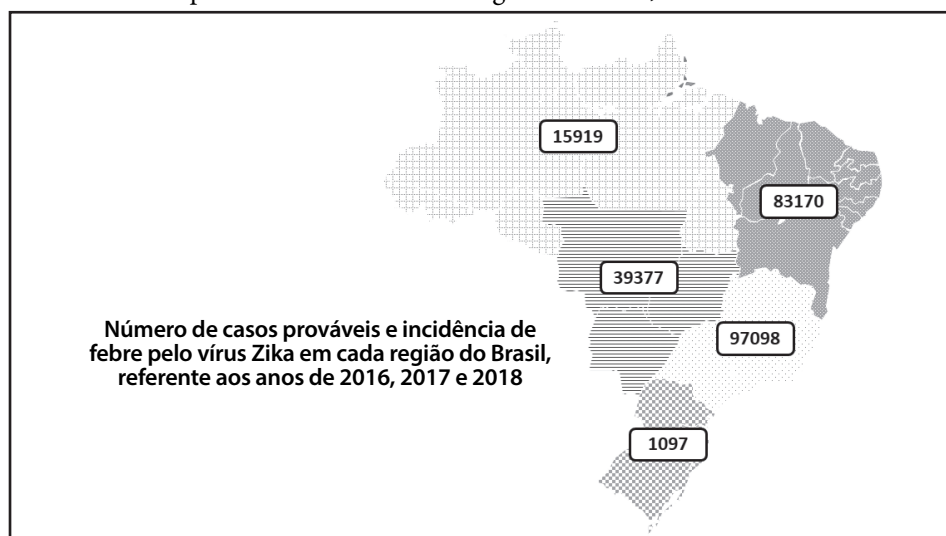
Já, em 2017, foram 17.338 casos prováveis, sendo confirmados 8.703 (50,2%) (BRASIL, 2017b). Em 2018, o número de casos diminuiu ainda mais: dos 7.544 casos prováveis, 2.790 (36,98%) foram confirmados (BRASIL, 2018c). Além disso, houve uma diferença considerável da quantidade de casos em cada região do Brasil, com maior incidência nos estados do sudeste e nordeste (tabela 1 e figura 3). Importante ressaltar que em fevereiro de 2016, o número de casos registrados de microcefalia congênita foi superior a 4.000, o que sugeriu que esse aumento alarmante pudesse ter relação com o número de mães infectadas pelo vírus até setembro de 2015 (SCHULER-FACCINI *et al.*, 2016; SONG *et al.*, 2017; VICTORA *et al.*, 2016). Outras causas também devem ser consideradas como potenciais causadoras da microcefalia, como: doenças infecciosas, defeitos genéticos e fatores ambientais.

Tabela 1- Casos prováveis de infecção pelo vírus Zika dos anos 2016, 2017 e 2018

Região do Brasil	Casos prováveis e incidência de febre pelo vírus Zika (2016)	Casos prováveis e incidência de doença aguda pelo vírus Zika (2017)	Casos prováveis e incidência de doença aguda pelo vírus Zika (2018)	Óbitos fetais, neonatais e infantis possivelmente relacionados à infecção pelo vírus Zika e outras etiologias infecciosas, entre as semanas epidemiológicas 45/2015 e 40/2018	Notificações de casos com alterações no crescimento e desenvolvimento possivelmente relacionadas à infecção pelo vírus Zika e outras etiologias infecciosas, entre as semanas epidemiológicas 45/2015 e 40/2018
Sudeste	90625	3694	2779	280	4161
Nordeste	75733	5253	2184	603	9852
Centro-oeste	31707	6074	1596	105	1256
Norte	12758	2217	944	76	957
Sul	956	100	41	60	509
TOTAL	211779	17338	7544	1124	16735

Fonte: Brasil (2017a, 2017b, 2018a, 2018b, 2018c, 2018d).

Figura 3 - Número de casos registrados prováveis e incidência de febre pelo vírus Zika em cada região do Brasil, de 2016 a 2018



Fonte: Brasil (2017a, 2017b, 2018a, 2018b, 2018c, 2018d).

3 Transmissão do ZIKV

A figura 4 resume as formas de transmissão do ZIKV. A forma mais comum de transmissão do ZIKV é através da picada do mosquito do gênero *Aedes*, o qual também é responsável pela transmissão dos vírus da dengue, Chikungunya e febre amarela (DUARTE *et al.*, 2017; MUSSO *et al.*, 2015). Entretanto, a transmissão sexual também já foi comprovada (HENDRIXSON *et al.*, 2018). O vírus mantém-se viável em secreção vaginal por mais de 14 dias e, no sêmen, por até 141 dias. Nessas secreções a viabilidade do vírus é muito mais longa do que no sangue ou na urina, sugerindo a possibilidade de transmissão sexual, meses após a manifestação sintomática da doença (HENDRIXSON *et al.*, 2018; MANSUY *et al.*, 2016; MURRAY *et al.*, 2017). Em 2011, um Estudo de Caso relatou a transmissão do Zika de um homem infectado que havia retornado do Senegal para os Estados Unidos (EUA), para sua parceira por meio de relações sexuais (FOY *et al.*, 2011; SHARMA *et al.*, 2017). Outro caso, também nos EUA, indicou a infecção de uma mulher, aproximadamente 14 dias após ter relações sexuais com um homem infectado, o qual havia retornado do Caribe recentemente (HILLS *et al.*, 2016; SHARMA *et al.*, 2017). Em todos os eventos relatados, as parceiras femininas não tinham viajado para fora do seu país de origem, e a transmissão por mosquitos não foi considerada, devido à ausência dos vetores específicos na localização geográfica (SHARMA *et al.*, 2017).

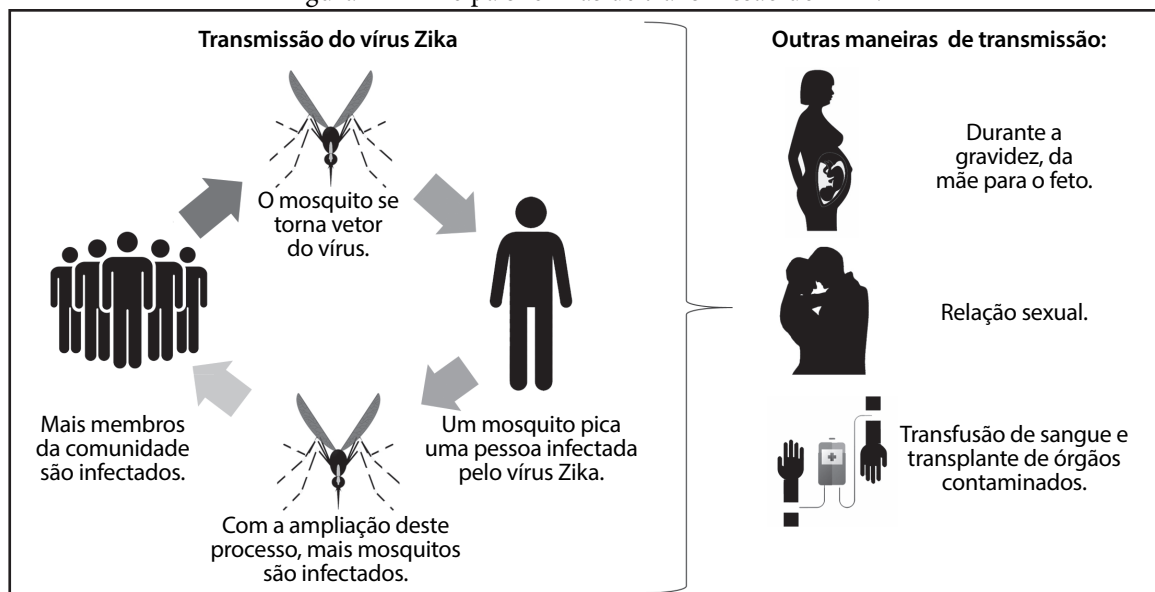
Outro modo de infecção do vírus é a transmissão vertical, durante a gravidez, visto que o Zika pode atravessar a placenta, infectando o feto, podendo

causar inúmeras consequências patológicas. O desfecho mais dramático da infecção é o aborto ou a morte ao nascer. A transmissão vertical entre mãe, feto e recém-nascido também pode ocorrer, durante o parto ou na amamentação, conforme já relatado (BASILE *et al.*, 2017).

Durante o surto de Zika na Polinésia Francesa em 2013, foi detectada a presença viral em amostras de doadores de sangue, e esses pacientes relataram ter desenvolvido sintomas de infecção entre 3 e 10 dias, após receberem transfusão de sangue contaminado, sugerindo assim, a transmissão do Zika também através dessa via (BRITO *et al.*, 2016; MUSSO *et al.*, 2014). Tal forma de transmissão foi confirmada pela primeira vez no Brasil, e diversos casos foram reportados (CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION, 2018a). Um estudo de 2016, na região nordeste do estado de São Paulo, avaliou a prevalência do RNA viral entre doadores de sangue, sendo detectado o Zika em 37 das 1.393 bolsas para doação de sangue (2,6%) (SLAVOV *et al.*, 2017). Além da transmissão pela transfusão de sangue contaminado, também pode ocorrer através de transplante de órgãos infectados pelo vírus (NOGUEIRA *et al.*, 2017).

Outros veículos de transmissão potenciais do vírus Zika são a saliva e a urina. A presença do vírus nesses líquidos fisiológicos foi confirmada pela detecção de partículas viáveis do mesmo em dois pacientes em fase aguda da doença no Brasil (BONALDO *et al.*, 2016; SILVA *et al.*, 2016). Outro caso ocorrido, durante o surto recente nas Américas, foi a contaminação por agulha infectada de um analista de laboratório na Pensilvânia, EUA (GREGORY *et al.*, 2017).

Figura 4 - Principais formas de transmissão do ZIKV



Fonte: Centers for Disease Control And Prevention (2018c).

4 Apresentações clínicas

Os sintomas clínicos da infecção por ZIKV são difíceis de serem diferenciados de outras infecções virais como, dengue e Chikungunya. Além de serem transmitidas pelo mesmo vetor (mosquitos do gênero *Aedes*), pertencem à mesma família taxonômica, *Flaviviridae*, como é o caso da dengue. Os primeiros sintomas da doença, provocada pelo ZIKV, surgem entre 3-14 dias, após a infecção. Entretanto, a maioria das pessoas infectadas não apresenta nenhum sintoma aparente. Quando há o desenvolvimento de sintomatologia, geralmente é caracterizado por febre, erupção cutânea (vermelhidão e/ou inchaço na pele, por exemplo), conjuntivite, dores musculares e articulares, mal-estar e dor de cabeça, o que costuma durar de 2 a 7 dias (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2018).

Em gestantes, a preocupação é em relação ao feto. Nesses casos, o vírus está associado tanto à infecção congênita assintomática, quanto sintomática grave, a qual pode ocorrer, durante qualquer período da gravidez. Porém, o risco de desenvolver danos mais sérios está associado à infecção nos primeiros três (3) meses da gestação (BRASIL *et al.*, 2016; HENDRIXSON *et al.*, 2018; HONEIN *et al.*, 2017). Até janeiro de 2016, um total de 3.530 casos suspeitos de microcefalia haviam sido relatados, muitos dos quais ocorreram em recém-nascidos de mulheres que viviam ou visitaram áreas, onde a transmissão do vírus Zika estava ocorrendo (CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION, 2016). Associado a tais números, estudos relatam que 63% das crianças infectadas por Zika, no Brasil, apresentaram pelo menos um achado neurológico no nascimento (BRASIL *et al.*, 2016; HENDRIXSON *et al.*, 2018). Em lactentes sintomáticos, a microcefalia é a manifestação grave mais comum, tendo sido uma das primeiras anomalias relatadas em crianças afetadas pela infecção congênita (ARAUJO *et al.*, 2016; HENDRIXSON *et al.*, 2018; SCHULER-FACCINI *et al.*, 2016). Sabe-se, atualmente, que o vírus Zika tem preferência pelas células progenitoras neurais, o que pode explicar o efeito deletério no desenvolvimento cerebral do feto, causando microcefalia e outros problemas no neurodesenvolvimento (MINER; DIAMOND, 2017; MINER *et al.*, 2016; TANG *et al.*, 2016). Os casos neurológicos, com infecção congênita, incluem, além da microcefalia intrauterina (que se desenvolve ainda na fase fetal, resultando em recém-nascidos com diminuição do diâmetro craniano) e microcefalia pós-natal (em crianças nascidas normais), e ainda outros quadros neurológicos: epilepsia, hiperreflexia, irritabilidade, tremores,

convulsões, hidrocefalia, disfunção do tronco cerebral e disfagia (SCHULER-FACCINI *et al.*, 2016). Além disso, anormalidades oculares, tais como: manchas pigmentares focais e atrofia coriorretiniana na mácula, hipoplasia do nervo óptico, escavação e atrofia, outras lesões retinianas, colobomas da íris, glaucoma congênito, microftalmia, subluxação do cristalino, catarata e calcificações intraoculares vem sendo observadas (CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION, 2018b). Além de todas as implicações neurológicas, associadas ao vírus Zika, foram também relatadas complicações cardiovasculares. Um dos casos reportados foi de um paciente de 45 anos que, após voltar de uma viagem das Antilhas Francesas (La Martinique), zona de circulação do vírus, foi diagnosticado com miocardite. A infecção foi posteriormente confirmada, através de diferentes técnicas sorológicas e moleculares (ALETTI *et al.*, 2017; BANDYOPADHYAYA *et al.*, 2018). Em um outro caso, uma mulher de 45 anos, com infecção aguda pelo vírus, retornou de Saint Thomas, Ilhas Virgens, apresentando dor no peito, a qual foi atribuída a pericardite, associada à infecção pelo Zika (BANDYOPADHYAYA *et al.*, 2018; WAGGONER *et al.*, 2017). No Brasil, um homem de 49 anos com infecção aguda por flavivírus, foi reportado com fibrilação atrial também associada ao Zika (ABDALLA *et al.*, 2018; BANDYOPADHYAYA *et al.*, 2018).

O surto na Polinésia Francesa, em 2013, revelou ainda uma associação entre infecção pelo ZIKV e a Síndrome de Guillain-Barré (OEHLER *et al.*, 2014; PLATT *et al.*, 2017), a qual se trata de uma doença autoimune, caracterizada por desmielinização periférica, resultando em paralisia ascendente e insuficiência respiratória, o que requer ventilação mecânica (PLATT *et al.*, 2017). Nos últimos dois anos, a Síndrome de Guillain-Barré, associada ao ZIKV, foi relatada no Brasil e em diferentes países: Colômbia, Estados Unidos, Martinica e outros (NASCIMENTO *et al.*, 2017; PROENCA-MODENA *et al.*, 2018).

5 Diagnóstico

A infecção pelo ZIKV pode ser suspeitada, quando uma pessoa apresenta os sintomas relatados acima e que vivem, ou visitaram áreas com circulação confirmada do vírus. Testes laboratoriais de amostras de sangue ou outros fluidos biológicos, como urina ou sêmen, são necessários para confirmar o diagnóstico da infecção por Zika (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2018). De acordo com a Organização Mundial da Saúde (OMS), o diagnóstico de infecção pelo ZIKV deve obedecer um

protocolo estrito: para pacientes com o início dos sintomas, ocorrendo em menos que sete (7) dias: amostras de sangue e de urina são coletadas para análise. Nesses casos, é aconselhada a realização do teste de amplificação do ácido nucleico do vírus, o qual é capaz de atestar a presença de componentes virais nessas amostras. Já, para pacientes que apresentaram o início dos sintomas depois de sete (7) dias, deve ser realizado teste sorológico para a detecção de Imunoglobulina (Ig) M ou o teste de ácido nucleico. Nesse caso, também se utiliza amostras de sangue. A sorologia para essa situação é a alternativa preferível, pois a viremia cai rapidamente após sete (7) dias do começo da sintomatologia, podendo assim, o vírus não ser mais detectado por teste de ácido nucleico, sendo necessária cautela na interpretação de resultados negativos (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2016a).

Pelo pressuposto acima, a confirmação da presença do ZIKV é baseada principalmente na detecção do RNA viral no soro de indivíduos, utilizando a reação da transcriptase reversa, seguida da reação em cadeia da polimerase (RT-PCR) (GOURINAT *et al.*, 2015; OEHLER *et al.*, 2014). A detecção de IgM pelo método de ensaio de imunoabsorção enzimática (ELISA) pode ser usada na fase de convalescença (após seis (6) dias desde o início dos sintomas) (BELTRÁN-SILVA *et al.*, 2018; TIMIRYASOVA *et al.*, 2013). Tal método é capaz de detectar a doença, caso exista uma infecção por flavivírus, ou seja, pode haver reação cruzada com outros vírus da mesma família, como o vírus da dengue, dificultando a diferenciação dos prováveis patógenos causadores dos sintomas, na maioria das vezes, inespecíficos (BELTRÁN-SILVA *et al.*, 2018; OEHLER *et al.*, 2014; TIMIRYASOVA *et al.*, 2013). Tendo em vista, a probabilidade de reação cruzada com anticorpos, previamente existentes, devido ao contato com outros flavivírus, o teste de neutralização por redução de placas (PRNT) é mais confiável, apresentando de 81 a 100% de especificidade e sensibilidade, respectivamente (BELTRÁN-SILVA *et al.*, 2018; TIMIRYASOVA *et al.*, 2013).

No Brasil, o Ministério da Saúde lançou uma publicação sobre as condutas a serem tomadas em relação ao vírus. O documento inclui a forma de diagnóstico preconizada no Sistema Único de Saúde (SUS). A metodologia recomendada como teste padrão-ouro pelos Laboratórios de Referência e preconizada na rede de diagnóstico laboratorial para febre do vírus Zika, no Brasil, é a detecção do RNA viral, por meio da técnica de RT-PCR quantitativa (RT-qPCR) (BRASIL, 2017c). Em fevereiro de 2016,

foram distribuídas 250 mil reações desse tipo para 22 laboratórios do país, os quais possuíam equipamentos e pessoal habilitado para executar tal análise (BRASIL, 2018e). Além dos kits para a técnica de RT-qPCR, o Ministério da Saúde também disponibilizou, em 2017, testes rápidos imunocromatográficos IgM/IgG para Zika (BRASIL, 2018e). Tal tecnologia permite indicar se o paciente teve infecção recente (IgM) ou antiga (IgG) pelo ZIKV, em um tempo de 20 minutos. Com o teste de imunodiagnóstico é possível identificar, de forma rápida, a infecção recente em populações de risco, como gestantes e recém-nascidos (BRASIL, 2018e).

Outros diagnósticos importantes, relacionado à infecção pelo vírus Zika, são a Síndrome de Infecção Congênita e outras anormalidades, provocadas por esse patógeno. Segundo o Centro de Controle e Prevenção de Doenças americano (CDC), a Síndrome de Infecção Congênita pelo ZIKV é descrita pelas seguintes características: microcefalia grave, em que o crânio entrou parcialmente em colapso; diminuição do tecido cerebral, com um padrão específico de dano, incluindo calcificações subcorticais; danos na parte de trás do olho, incluindo cicatrizes maculares e manchamento da retina pigmentar focal. Além de contraturas congênitas, como: pé torto ou artrogripose (limitação dos movimentos das articulações); hipertonia que restringe o movimento do corpo, logo após o nascimento; outros tipos de anormalidades (CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION, 2018c). Ainda conforme o CDC, para um recém-nascido ser diagnosticado com microcefalia congênita, a circunferência da cabeça (CC) ao nascer deve ser inferior ao 3º percentil (o peso da criança é inferior a 2714 gramas, considerando 40 semanas) para idade gestacional e sexo do recém-nascido. Se a circunferência da cabeça ao nascer não for possível, a avaliação da CC deve ser feita dentro das primeiras duas (2) semanas de vida. O mesmo vale para natimortos e terminações eletivas (CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION, 2018c).

Em virtude das dificuldades de diferenciação entre as arboviroses, dengue, Zika e Chikungunya, seja por transmissão vetorial comum ou pelas similaridades de sintomatologia, vários estudos estão sendo desenvolvidos para facilitar o diagnóstico preciso de cada infecção. Uma pesquisa recente desenvolveu um ensaio de PCR *multiplex* padronizado, com *primers* específicos para cada vírus, o que permite diferenciar os vírus Zika, Chikungunya e dengue, qualquer que seja o sorotipo, o que é particularmente adequado para uso com amostras de sangue

total. Além do diagnóstico diferencial, a técnica permite um diagnóstico molecular preciso e imediato (MANSUY *et al.*, 2018).

6 Prevenção

A prevenção mais eficiente se baseia no controle dos vetores e medidas que evitem o contato do mesmo com a população, seja por métodos de repelência ou isolamento. A proteção contra picadas de mosquito é uma medida fundamental para prevenir a infecção pelo ZIKV, tendo em vista que essa é a principal maneira de transmissão (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2018). O uso de repelentes de insetos é uma medida essencial na prevenção. O CDC lista os componentes inseticidas efetivos contra o vetor como sendo: dietiltoluamida (DEET); picaridina (KBR 3023); butilacetilaminopropionato de etilo (IR3535); óleo de eucalipto limão (OLE) ou para-mentano-diol (PMD); 2-undecanona (CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION, 2018b). Medidas de proteção pessoal também podem ser efetivas como, por exemplo, uso de roupas claras e que cubram o máximo possível do corpo; usar barreiras físicas nas casas, como telas em janelas e manter portas e janelas fechadas; usar mosquiteiros ao dormir, principalmente durante o dia e início da noite, horários em que os mosquitos estão mais ativos (CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION, 2018b). Além disso, é importante a eliminação de criadouros de mosquitos e focos potenciais de proliferação. Nesse sentido, é indicado uma atitude proativa da população, para evitar acúmulo de água, onde o mosquito deposita seus ovos que são extremamente resistentes em condições ambientais. Cobrir contêineres de armazenamento de água, remover a água parada de vasos de flores e limpar o lixo e os pneus usados, entre muitas outras ações desse tipo são recomendadas (CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION, 2018b).

Outras precauções também são citadas para prevenção da infecção tais como, planejar viagens e medidas de proteção; evitar áreas com risco de transmissão do vírus e/ou com focos de proliferação dos vetores; usar preservativos, durante relações sexuais, tendo em vista que o Zika foi encontrado no sêmen e fluido vaginal de pessoas contaminadas (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2018). Considerando também o risco do vírus Zika poder causar microcefalia e outros problemas no feto, é imprescindível que mulheres grávidas realizem acompanhamento pré-natal, além de todas as medidas preventivas descritas anteriormente.

7 Avanços no tratamento e possibilidades futuras

De acordo com a OMS, ainda não há tratamento disponível para a infecção, causada pelo vírus Zika, sendo indicado unicamente o tratamento dos sintomas. As principais recomendações para pessoas com febre, erupção cutânea ou artralgia é descansar bastante, beber líquidos e tratar a dor e a febre com medicamentos comuns, como antipiréticos (CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION, 2018c).

No caso de manchas vermelhas e coceira na pele, os anti-histamínicos podem ser considerados. Entretanto, ácido acetilsalicílico (AAS) e outros anti-inflamatórios não são recomendados, em função do risco aumentado de complicações hemorrágicas descritas nas infecções por outros flavivírus, como no caso da dengue (BRASIL, 2016a).

Entretanto, há diversas pesquisas, visando o desenvolvimento de uma terapia adequada, tendo em vista a proporção da epidemia e dos múltiplos efeitos associados a esse vírus, muitos ainda desconhecidos. Uma das formas de combater a infecção viral é através do desenvolvimento de vacinas. Para isso, diferentes tecnologias podem ser aplicadas, como a vacina inativada, conjugada, atenuada, entre outras (SHAN *et al.*, 2018). Diversas abordagens vêm sendo testadas, sendo as mais promissoras o uso de material genético viral. Como exemplo podemos citar a vacina de DNA, contendo sequências dos genes das proteínas de Membrana (prM) e proteínas do Envelope (prM-Env) da cepa BeH815744 do vírus Zika, circulante no Brasil (LAROCCA *et al.*, 2016; REINA, 2018). A vacina foi testada com inóculo, pela via intramuscular em ratos, e a proteção contra o vírus foi efetiva (LAROCCA *et al.*, 2016; REINA, 2018). Em outra estratégia, o uso de uma vacina de RNA viral encapsulado em nanopartículas lipídicas, com aplicação via intramuscular, foi testada em modelos animais (RICHNER *et al.*, 2017). Em outra abordagem, uma vacina de vírus inativado também apresentou eficácia contra a infecção de Zika em camundongos (ABBINK *et al.*, 2016). A GLS-5700 é outra vacina de DNA, a qual é injetada diretamente sob a pele, induzindo o hospedeiro a produzir proteínas do patógeno, apresentando-as na superfície da célula, gerando uma resposta imune contra o invasor (DYER, 2016). Essa última foi a primeira vacina aprovada para testes em humanos para prevenir a infecção pelo vírus Zika (DYER, 2016).

Além da imunização, existe também a tentativa de desenvolver antivirais, capazes de tratar de forma mais específica a infecção, provocada por esse tipo de patógeno. Um exemplo é a molécula

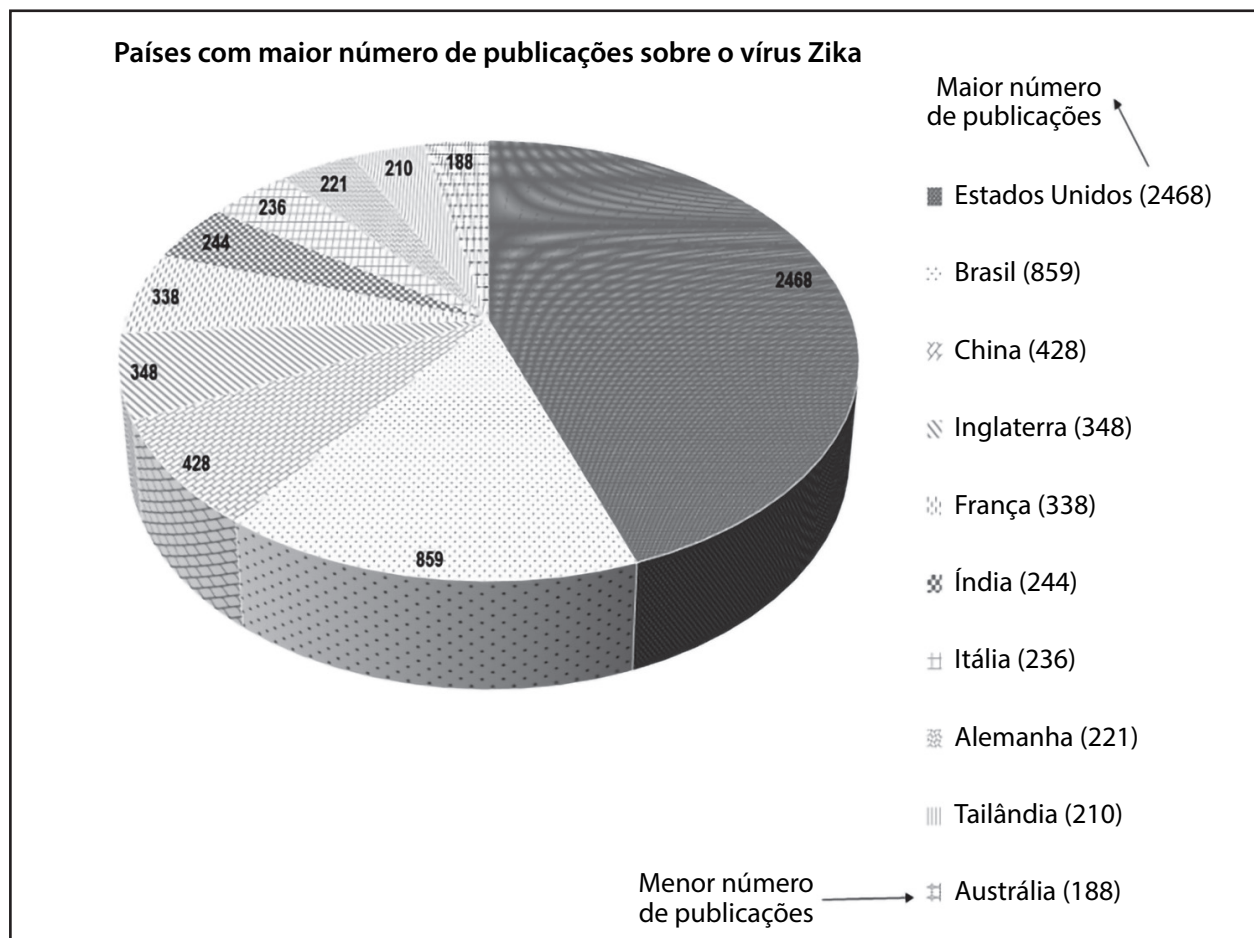
colesterol-25-hidroxilase, que gera 25-hidroxico-
lesterol (produto natural do metabolismo lipídico)
capaz de suprimir fortemente a infecção *in vitro* de
Zika. Esse efeito supressor ocorreu em diversos tipos
celulares, além de reduzir a viremia em camundongos
e macacos e proteger os fetos de camundongos
infectados da microcefalia (LI *et al.*, 2017).

8 Produção científica sobre o vírus ZIKA

Com o crescente número de pessoas infectadas e
com os efeitos já relatados que o microrganismo em
questão é capaz de causar, o número de pesquisas e
publicações sobre o vírus Zika têm aumentado cons-
tantemente. Através da base de dados *Web of Science*
é possível verificar aspectos cientométricos relacio-
nados ao tema do artigo. Sendo assim, é possível
constatar que os Estados Unidos é o país com maior
número de artigos publicados, seguido pelo Brasil,
China, Inglaterra, França, Índia, Itália, Alemanha,
Tailândia e Austrália (figura 5). Esses dados refletem

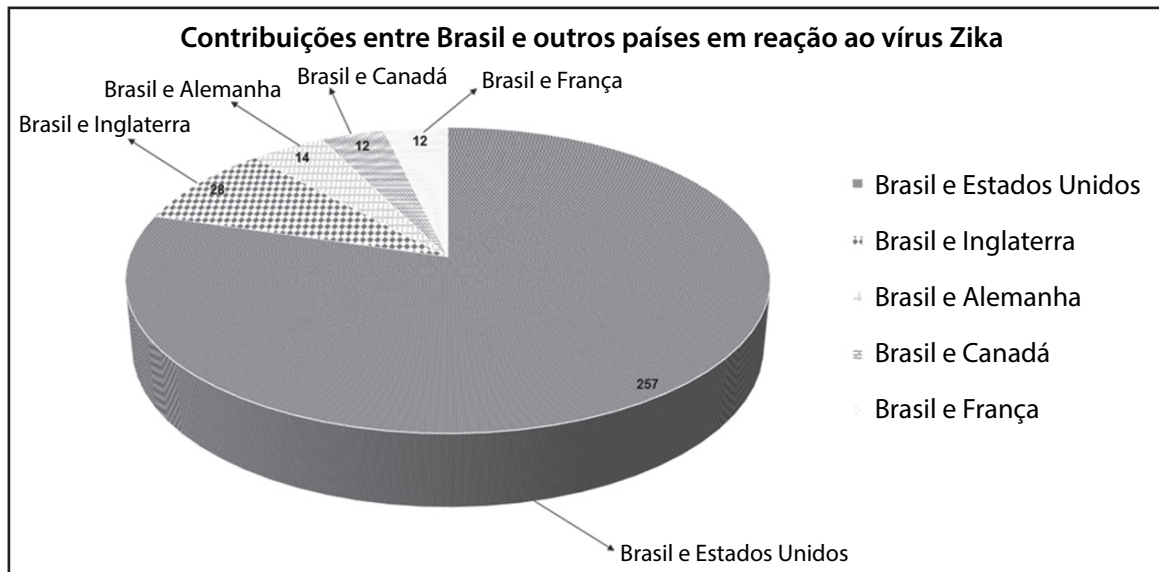
a magnitude do surto em muitos desses países, do
potencial global dessa epidemia, associado ao desco-
nhcimento latente sobre esse vírus, incluindo danos
potenciais, gerados pela infecção a curto e longo pra-
zos. Nesse contexto, é importante destacar também
a necessidade de colaborações em pesquisas e publi-
cações entre os países. Um exemplo é a forte colabo-
ração que ocorre entre os Estados Unidos e o Brasil,
os quais desde 2016 trabalham juntos no combate ao
patógeno (figura 6). Essa associação é evidente, não
só pelo fato do surto principal ter ocorrido no Brasil e
do potencial global já relatado, mas também em vista
dos casos ocorridos nos EUA e trânsito frequente dos
vetores e pessoas infectadas no continente americano.
De qualquer forma, o caso do Zika vírus mostra, cla-
ramente, a importância do conhecimento científico,
gerado no próprio país, o que possibilitou imediata
resposta da ciência brasileira no aprofundamento das
características epidemiológicas e clínicas e o pleno
domínio da situação da doença no Brasil.

Figura 5 - Os dez (10) países com maior número de publicações sobre o Zika vírus



Fonte: Web of Science (2018).

Figura 6 - Número de artigos publicados entre o Brasil e os cinco (5) países com maior número de colaborações sobre o Zika vírus

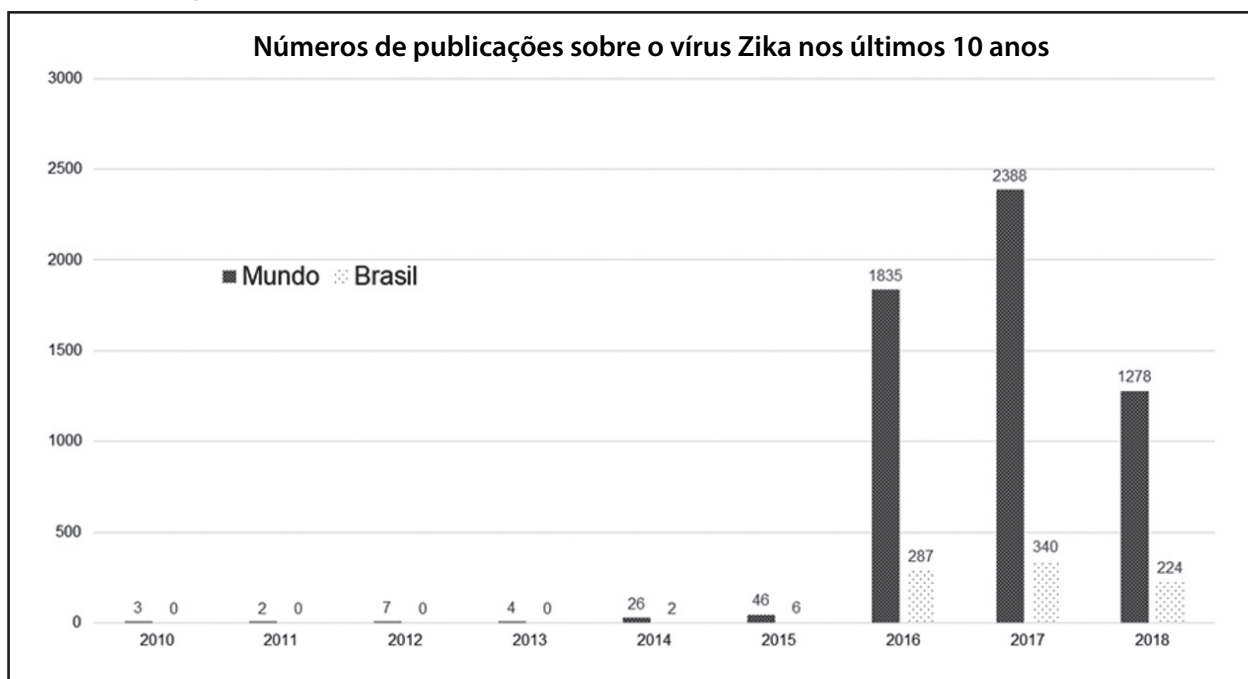


Fonte: Web of Science (2018).

A grande importância de se estudar esse vírus, descoberto há mais de 70 anos, é o fato de ser capaz de atacar as células progenitoras do sistema nervoso e causar danos irreversíveis ao feto, exposto durante a gestação. Essa capacidade, juntamente com o ambiente propício à sua propagação, devido ao clima e a grande densidade de vetores presentes no Brasil, fez do país um grande

alvo de estudo. Por isso, a urgência de investigação sobre vírus em questão e os danos que ele pode causar. Tendo em vista toda a situação emergencial, relacionada ao assunto, o Brasil foi e está sendo referência em pesquisas e publicações no cenário mundial. A figura 7 permite visualizar o crescente aumento de publicações sobre esse tema nos últimos anos.

Figura 7- Número de publicações no Brasil e no mundo nos últimos oito (8) anos

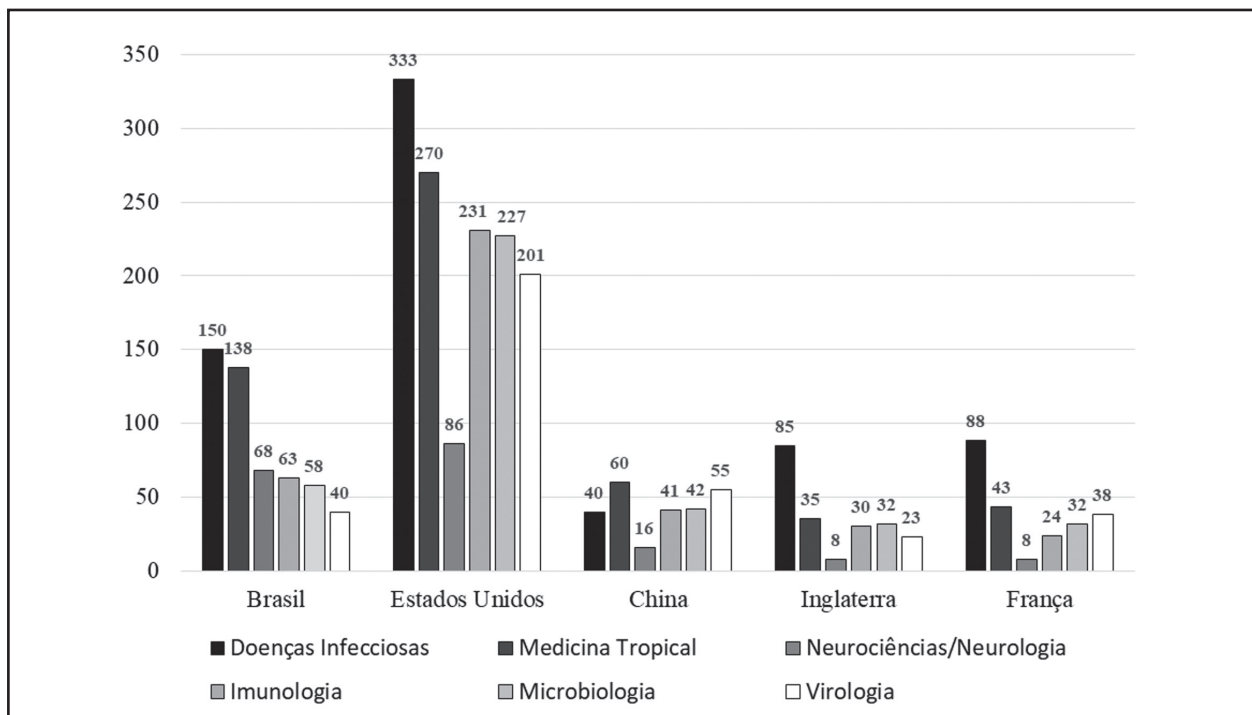


Fonte: Web of Science (2018).

Outro fator importante a ser destacado são as áreas de pesquisa envolvidas no estudo desse vírus. Como destacado na figura 8, a produção científica sobre Zika vem ocorrendo em diversas áreas do conhecimento, existindo ampla variação quali-quantitativa entre as disciplinas e os países analisados. A identificação e análise desses dados podem guiar ações racionais de direcionamento de esforço científico para áreas mais urgentes do ponto de vista sanitário. Por exemplo, podemos constatar que, apesar do impacto neurológico drástico, descrito acima, relacionado ao ZIKV, o número de trabalhos publicados na área de neurociências ainda é muito pequeno. Excluindo

os dois (2) primeiros países, em número de publicações, EUA e Brasil, o resultado fica ainda mais surpreendente, com China tendo publicado somente 16 trabalhos, seguida por Inglaterra e França, com oito (8) artigos cada. Entender os efeitos do vírus sobre o sistema nervoso e identificar potenciais estratégias terapêuticas são necessidades urgentes, em virtude da disseminação rápida e agressiva da epidemia ocorrida. Da mesma maneira, podemos indicar os estudos na área da imunologia, no qual se enquadra o desenvolvimento de vacinas, por exemplo. À exceção dos EUA, todos os outros países, incluindo o Brasil, apresentam uma produção muito tímida.

Figura 8 - Áreas do conhecimento envolvidas na pesquisa sobre o vírus Zika dos cinco (5) países com maior número de publicações, de 2010 a 2018



Fonte: Web of Science (2018).

9 Conclusão

Apesar dos relatos de infecção pelo ZIKV, desde a década de 50, a mobilização de pesquisa e investigação sobre esse patógeno só ocorreu intensamente, após as grandes epidemias que surgiram recentemente, ou seja, a partir de 2015. O alerta mundial sobre os riscos de uma pandemia, com desfechos clínicos graves, ocorreu apenas após a relação do vírus com a microcefalia congênita, em 2015, no Brasil. Sendo também associado a potencialmente provocar outras doenças neurológicas, como autismo, Alzheimer, entre outras (BEYS-DA-SILVA *et al.*,

2019). Porém, hoje, mesmo com um grande volume de estudos sobre os efeitos moleculares, muitos outros desfechos ainda são desconhecidos, principalmente os efeitos a longo prazo provocados pelo ZIKV. Por isso, é imprescindível a continuação e o aprofundamento da pesquisa científica, visando tanto o tratamento, quanto a prevenção e o diagnóstico da doença. Existe uma carência enorme de informações sobre o patógeno, a infecção e as patologias relacionadas. É necessária uma intensificação dos estudos e também o acompanhamento da população infectada, visto que os danos dessa infecção ainda são pouco conhecidos. De acordo com as pesquisas

mais recentes, o impacto neurológico, ocasionado pelo ZIKV, pode ser muito mais grave do que se imaginava e ir muito além da drástica condição da microcefalia. É urgente e necessária a intensificação dos estudos sobre o ZIKV e suas consequências, para evitar o grande impacto na população brasileira e mundial. Por isso, todos os aspectos, desde o histórico, distribuição, rota do vírus até chegar ao Brasil, transmissão, apresentações clínicas, diagnóstico, prevenção, avanços no tratamento e a análise de publicações sobre o vírus, são extremamente relevantes para o esclarecimento e aprofundamento dos estudos em torno deste patógeno.

Referências

- ABBINK, P. *et al.* Protective efficacy of multiple vaccine platforms against Zika virus challenge in rhesus monkeys. **Science**, v. 353, n. 6304, p. 1129-1132, 2016. Disponível em: <http://doi:10.1126/science.aah6157>. Acesso em: 20 ago. 2018.
- ABDALLA, L. F. *et al.* Atrial fibrillation in a patient with Zika virus infection. **Virology Journal**, v. 15, n. 123, 2018. Disponível em: <http://doi:10.1186/s12985-018-0938-2>. Acesso em: 20 ago. 2018.
- ALETTI, M. *et al.* Transient myocarditis associated with acute Zika virus infection. **Clinical Infectious Diseases**, v. 64, p. 678-679, 2017. Disponível em: <https://doi.org/10.1093/cid/ciw802>. Acesso em: 20 ago. 2018.
- ALI, A. *et al.* Advances in research on Zika virus. **Asian Pacific Journal of Tropical Medicine**, v. 10, n. 4, p. 321-331, 2017. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.apjtm.2017.03.020>. Acesso em: 20 ago. 2018.
- ARAUJO, T. V. B. *et al.* Association between Zika virus infection and microcephaly in Brazil, January to May, 2016: preliminary report of a case-control study. **The Lancet Infectious Diseases**, v. 16, n. 12, p. 1356-1363, 2016. Disponível em: [http://dx.doi.org/10.1016/s1473-3099\(16\)30318-8](http://dx.doi.org/10.1016/s1473-3099(16)30318-8). Acesso em: 20 ago. 2018.
- ARGENTA, S. **Estudo descobre a rota da chegada do vírus zika ao Brasil**. 2018. Disponível em: <https://portal.fiocruz.br/noticia/estudo-descobre-rota-da-chegada-do-virus-zika-ao-brasil>. Acesso em: 20 jan. 2019.
- AUBRY, M. *et al.* Seroprevalence of arboviruses among blood donors in French Polynesia, 2011-2013. **International Journal of Infectious Diseases**, v. 41 p. 11-12, 2015. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijid.2015.10.005>. Acesso em: 20 ago. 2018.
- BANDYOPADHYAYA, D. *et al.* Cardiovascular implications of Zika virus infection. **European Journal of Internal Medicine**, v. 52, p. 35-36, 2018. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejim.2018.03.016>. Acesso em: 20 ago. 2018.
- BASILE, K. *et al.* Zika virus: what, where from and where to?. **Pathology**, v. 49, n. 7, p. 698-706, 2017. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.pathol.2017.08.002>. Acesso em: 20 ago. 2018.
- BELTRÁN-SILVA, S. L. *et al.* Clinical and differential diagnosis: Dengue, Chikungunya and Zika. **Revista Médica del Hospital General de México**, v. 81, n. 3, p. 146-153, 2018. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.hgmx.2016.09.011>. Acesso em: 20 ago. 2018.
- BEYS-DA-SILVA, W. O. *et al.* Zika virus infection of human mesenchymal stem cells promotes differential expression of proteins linked to several neurological diseases. **Molecular Neurobiology**, v. 56, n. 7, p. 4708-4717, 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s12035-018-1417-x>. Acesso em: 20 ago. 2018.
- BONALDO, M. C. *et al.* Isolation of infective Zika virus from urine and saliva of patients in Brazil. **PLoS Neglected Tropical Diseases**, v. 10, n. 6, 2016. Disponível em: <http://doi:10.1371/journal.pntd.0004816>. Acesso em: 20 ago. 2018.
- BRASIL, P. *et al.* Zika virus infection in pregnant women in Rio de Janeiro. **New England Journal of Medicine**, v. 375, n. 24, p. 2321-2334, 2016. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1056/nejmoa1602412>. Acesso em: 20 ago. 2018.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Biblioteca Virtual em Saúde. **Infecção pelo vírus Zika**. 2016a. Disponível em: <http://bvsm.sau.gov.br/dicas-em-saude/2278-infeccao-pelo-virus-zika>. Acesso em: 1 ago. 2018.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Centro de Operações de Emergência em Saúde Pública Reunião de Mobilização do Governo Federal (COES - MICROCEFALIA). **Microcefalia situação epidemiológica e gestão**. Brasília, DF, 2016b.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria Atenção à Saúde. **Protocolo de atenção à saúde e resposta à ocorrência de microcefalia relacionada à infecção pelo vírus Zika**. Brasília, DF, 2015.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de

- Vigilância em Saúde. **Boletim epidemiológico:** monitoramento dos casos de dengue, febre de chikungunya e febre pelo vírus Zika até a Semana Epidemiológica 35, 2017. Brasília, DF, 2017a.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. **Boletim epidemiológico:** monitoramento dos casos de dengue, febre de chikungunya e febre pelo vírus Zika até a Semana Epidemiológica 25, 2018. Brasília, DF, 2018a.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. **Boletim epidemiológico:** Monitoramento dos casos de dengue, febre de chikungunya e febre pelo vírus Zika até a Semana Epidemiológica 50, 2017. Brasília, DF, 2017b.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. **Boletim epidemiológico:** monitoramento dos casos de dengue, febre de chikungunya e febre pelo vírus Zika até a Semana Epidemiológica 42 de 2018. Brasília, DF, 2018c.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. **Boletim epidemiológico:** monitoramento integrado de alterações no crescimento e desenvolvimento relacionadas à infecção pelo vírus Zika e outras etiologias infecciosas, até a Semana Epidemiológica 40 de 2018. Brasília, DF, 2018d.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. **Boletim epidemiológico:** monitoramento dos casos de dengue, febre de chikungunya e febre pelo vírus Zika até a Semana Epidemiológica 32, 2018. Brasília, DF, 2018b.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. **Nota informativa conjunta SAS/SVS/MS.** Brasília, DF, 2018e.
- BRASIL. Ministério da Saúde. **Vírus Zika no Brasil:** a resposta do SUS. Brasília, DF, 2017c.
- BRITO, C. A. A. *et al.* One year after the Zika virus outbreak in Brazil: from hypotheses to evidence. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 49, n. 5, p. 537-543, 2016. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1590/0037-8682-0328-2016>. Acesso em: 20 ago. 2018.
- BRITT, W. J. Adverse outcomes of pregnancy-associated Zika virus infection. **Seminars in Perinatology**, v. 42, n. 3, p. 155-167, 2018. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1053/j.semperi.2018.02.003>. Acesso em: 20 ago. 2018.
- CAUCHEMEZ, S. *et al.* Association between Zika virus and microcephaly in French Polynesia, 2013–15: a retrospective study. **The Lancet**, v. 387, n. 10033, p. 2125-2132, 2016. Disponível em: [http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736\(16\)00651-6](http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736(16)00651-6). Acesso em: 20 ago. 2018.
- CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION. **Congenital Zika syndrome & other birth defects.** 2018a. Disponível em: <https://www.cdc.gov/pregnancy/zika/testing-follow-up/zika-syndrome-birth-defects.html>. Acesso em: 20 ago. 2018.
- CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION. **Increase in reported prevalence of microcephaly in infants born to women living in areas with confirmed Zika virus transmission during the first trimester of pregnancy — Brazil, 2015.** 2016. Disponível em: <https://www.cdc.gov/mmwr/volumes/65/wr/mm6509e2.htm>. Acesso em: 20 ago. 2018.
- CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION. **Prevention and transmission.** 2018b. Disponível em: <https://www.cdc.gov/zika/prevention/index.html>. Acesso em: 20 ago. 2018.
- CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION. **Transmission methods.** 2018c. Disponível em: <https://www.cdc.gov/zika/prevention/transmission-methods.html>. Acesso em: 20 ago. 2018.
- DUARTE, G. *et al.* Zika virus infection in pregnant women and microcephaly. **Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia**, v. 39, n. 5, p. 235-248, 2017. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1055/s-0037-1603450>. Acesso em: 20 ago. 2018.
- DYER, O. Trials of zika vaccine are set to begin in North America. **British Medical Journal**, v. 353, n. 3588, 2016. Disponível em: <https://doi.org/10.1136/bmj.i3588>. Acesso em: 20 ago. 2018.
- EUROPEAN CENTRE FOR DISEASE PREVENTION AND CONTROL. **Rapid risk assessment:** Zika virus infection outbreak, French Polynesia. 2014. Disponível em: <http://ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/Zika-virus-French-Polynesia-rapid-riskassessment.pdf>. Acesso em: 20 ago. 2018.
- FARIA, N. R. *et al.* Zika virus in the Americas: early epidemiological and genetic findings. **Science**, v. 352, n. 6283, p. 345-349, 2016. Disponível em: <http://doi:doi:10.1126/science.aaf5036>. Acesso em: 20 ago. 2018.

- FOY, B. D. *et al.* Probable non-vector-borne transmission of Zika virus, Colorado, USA. **Emerging Infectious Diseases**, v. 17, n. 5, p. 880-882, 2011. Disponível em: <http://doi:10.3201/eid1705.101939>. Acesso em: 20 ago. 2018.
- GOURINAT, A. *et al.* Detection of Zika virus in urine. **Emerging Infectious Diseases**, v. 21, n. 1, p. 84-86, 2015. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.3201/eid2101.140894>. Acesso em: 20 ago. 2018.
- GREGORY, C. J. *et al.* Modes of transmission of Zika virus. **The Journal of Infectious Diseases**, v. 216, p. S875-S883, 2017. Suppl.10.
- HENDRIXSON, D. T. *et al.* Zika virus infection in children. **Infectious Disease Clinics of North America**, v. 32, n. 1, p. 215-224, 2018. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.idc.2017.10.003>. Acesso em: 20 ago. 2018.
- HILLS, S. L. *et al.* Transmission of Zika virus through sexual contact with travelers to areas of ongoing transmission - Continental United States, 2016. **Morbidity and Mortality Weekly Report**, v. 65, n. 8, p. 215-216, 2016. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.15585/mmwr.mm6508e2>. Acesso em: 20 ago. 2018.
- HONEIN, M. A. *et al.* Birth defects among fetuses and infants of US women with evidence of possible Zika virus infection during pregnancy. **JAMA**, v. 317, p. 59-68, 2017. Disponível em: <http://doi:10.1001/jama.2016.19006>. Acesso em: 20 ago. 2018.
- JOUANNIC, J. *et al.* Zika virus infection in French Polynesia. **The Lancet**, v. 387, n. 10023, p. 1051-1052, 2016. Disponível em: [http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736\(16\)00625-5](http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736(16)00625-5). Acesso em: 20 ago. 2018.
- LAROCCA, R. A. *et al.* Vaccine protection against Zika virus from Brazil. **Nature**, v. 536, n. 7617, p. 474-478, 2016. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1038/nature18952>. Acesso em: 20 ago. 2018.
- LI, C. *et al.* 25-Hydroxycholesterol protects host against Zika virus infection and its associated microcephaly in a mouse model. **Immunity**, v. 46, n. 3, p. 446-456, 2017. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.immuni.2017.02.012>. Acesso em: 20 ago. 2018.
- MANSUY, J. M. *et al.* Zika virus in semen and spermatozoa. **The Lancet Infectious Diseases**, v. 16, n. 10, p. 1106-1107, 2016. Disponível em: [http://dx.doi.org/10.1016/s1473-3099\(16\)30336-x](http://dx.doi.org/10.1016/s1473-3099(16)30336-x). Acesso em: 20 ago. 2018.
- MANSUY, J. M. *et al.* Detection of Zika, dengue and chikungunya viruses using single-reaction *multiplex* real-time RT-PCR. **Diagnostic Microbiology And Infectious Disease**, v. 92, n. 4, p. 284-287, 2018. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.diagmicrobio.2018.06.019>. Acesso em: 20 ago. 2018.
- MINER, J. J. *et al.* Zika virus infection during pregnancy in mice causes placental damage and fetal demise. **Cell**, v. 165, n. 5, p. 1081-1091, 2016. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.cell.2016.05.008>. Acesso em: 20 ago. 2018.
- MINER, J. J.; DIAMOND, M. S. Zika virus pathogenesis and tissue tropism. **Cell Host & Microbe**, v. 21, n. 2, p. 134-142, 2017. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.chom.2017.01.004>. Acesso em: 20 ago. 2018.
- MURRAY, K. O. *et al.* Prolonged detection of Zika virus in vaginal secretions and whole blood. **Emerging Infectious Diseases**, v. 23, n. 1, p. 99-101, 2017. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.3201/eid2301.161394>. Acesso em: 20 ago. 2018.
- 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. Disponível em: <https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES2014.19.14.20761>. Acesso em: 20 ago. 2018.
- MUSSO, D. *et al.* Zika virus: following the path of dengue and chikungunya?. **The Lancet**, v. 386, n. 9990, p. 243-244, 2015. Disponível em: [http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736\(15\)61273-9](http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736(15)61273-9). Acesso em: 20 ago. 2018.
- NASCIMENTO, O. J. M. *et al.* Guillain-Barré syndrome and Zika virus outbreaks. **Current Opinion in Neurology**, v. 30, n. 5, p. 500-507, 2017. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1097/wco.0000000000000471>. Acesso em: 20 ago. 2018.
- NOGUEIRA, M. L. *et al.* Zika virus infection and solid organ transplantation: a new challenge. **American Journal of Transplant**, v. 17, p. 791-795, 2017. Disponível em: <http://doi:10.1111/ajt.14047>. Acesso em: 20 ago. 2018.
- NOOR, R. *et al.* Zika virus: epidemiological study and its association with public health risk. **Journal of Infection and Public Health**, v. 11, n. 5, p. 611-616, 2018. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jiph.2018.04.007>. Acesso em: 20 ago. 2018.

- NUNES, M. L. *et al.* Microcephaly and Zika virus: a clinical and epidemiological analysis of the current outbreak in Brazil. **Jornal de Pediatria**, v. 92, n. 3, p. 230-240, 2016. Disponível em: [http://http://dx.doi.org/10.1016/j.jped.2016.02.009](http://dx.doi.org/10.1016/j.jped.2016.02.009). Acesso em: 20 ago. 2018.
- OEHLER, E. *et al.* Zika virus infection complicated by Guillain-Barre syndrome—case report, French Polynesia, December 2013. **Euro Surveill**, v. 19, p. 7-9, 2014. Disponível em: <http://https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES2014.19.9.20720>. Acesso em: 20 ago. 2018.
- PAN AMERICAN HEALTH ORGANIZATION. **Zika Epidemiological Update**. 2016. Disponível em: <https://www.paho.org/hq/dmdocuments/2016/2016-apr-28-cha-epi-update-zika-virus.pdf>. Acesso em: 20 ago. 2018.
- PLATT, D. J. *et al.* Consequences of congenital Zika virus infection. **Current Opinion in Virology**, v. 27, p. 1-7, 2017. Disponível em: <http://http://dx.doi.org/10.1016/j.coviro.2017.09.005>. Acesso em: 20 ago. 2018.
- PROENÇA-MODENA J. L. *et al.* Zika virus: lessons learned in Brazil. **Microbes and Infection**, v. 20, p. 661-669, 2018. Disponível em: <http://doi:10.1016/j.micinf.2018.02.008>. Acesso em: 20 ago. 2018.
- REINA, J. Situación actual de las vacunas frente al virus Zika. **Vacunas**, v. 19, n. 1, p. 18-23, 2018. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.vacun.2017.05.004>. Acesso em: 20 ago. 2018.
- RICHNER, J. M. *et al.* Modified mRNA vaccines protect against Zika virus infection. **Cell**, v. 168, p. 1114-1125, 2017. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.cell.2017.02.017>. Acesso em: 20 ago. 2018.
- SCHULER-FACCINI, L. *et al.* Possible association between Zika virus infection and microcephaly — Brazil, 2015. **Morbidity and Mortality Weekly Report**, v. 65, n. 3, p. 59-62, 2016. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.15585/mmwr.mm6503e2>. Acesso em: 20 ago. 2018.
- SHAN, C. *et al.* Zika virus vaccine: progress and challenges. **Cell Host & Microbe**, v. 24, n. 1, p. 12-17, 2018. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.chom.2018.05.021>. Acesso em: 20 ago. 2018.
- SHARMA A. *et al.* Zika virus: transmission, detection, control, and prevention, Selangor, Malaysia. **Frontiers in Microbiology**, v. 8, 2017. Disponível em: <https://dx.doi.org/10.3389/fmicb.2017.00110>. Acesso em: 20 ago. 2018.
- SHIRLEY, D. T. *et al.* Zika virus infection. **Pediatric Clinics of North America**, v. 64, n. 4, p. 937-951, 2017. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.pcl.2017.03.012>. Acesso em: 20 ago. 2018.
- SILVA, L. R. C. *et al.* Zika virus: what do we know about the viral structure, mechanisms of transmission, and neurological outcomes?. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 49, n. 3, p. 267-273, 2016. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1590/0037-8682-0150-2016>. Acesso em: 20 ago. 2018.
- SLAVOV, S. N. *et al.* Zika virus RNA detection in asymptomatic blood donors during an outbreak in the northeast region of São Paulo State, Brazil, 2016. **Transfusion**, v. 57, n. 12, p. 2897-2901, 2017. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1111/trf.14322>. Acesso em: 20 ago. 2018.
- SONG, B. *et al.* Zika virus: history, epidemiology, transmission, and clinical presentation. **Journal of Neuroimmunology**, v. 308, p. 50-64, 2017. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jneuroim.2017.03.001>. Acesso em: 20 ago. 2018.
- TANG, H. *et al.* Zika virus infects human cortical neural progenitors and attenuates their growth. **Cell Stem Cell**, v. 18, n. 5, p. 587-590, 2016. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.stem.2016.02.016>. Acesso em: 20 ago. 2018.
- TIMIRYASOVA, T. M. *et al.* Optimization and validation of a plaque reduction neutralization test for the detection of neutralizing antibodies to four serotypes of Dengue virus used in support of Dengue vaccine development. **The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene**, v. 88, n. 5, p. 962-970, 2013. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.4269/ajtmh.12-0461>. Acesso em: 20 ago. 2018.
- VICTORA, C. G. *et al.* Microcephaly in Brazil: how to interpret reported numbers?. **The Lancet**, v. 387, n. 10019, p. 621-624, 2016. Disponível em: [http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736\(16\)00273-7](http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736(16)00273-7). Acesso em: 20 ago. 2018.
- WAGGONER, J. J. *et al.* Pericarditis associated with acute Zika virus infection in a returning traveler. **Open Forum Infectious Diseases**, v. 4, n. 2, 2017. Disponível em: <http://doi:10.1093/ofid/ofx103>. Acesso em: 20 ago. 2018.
- Web of Science*. 2018. Disponível em: <http://apps-whoofknowledge.ez45.periodicos.capes.gov.br>. Acesso em: 26 ago. 2018.

WIKAN, N. *et al.* Zika virus: a history of newly emerging arbovirus. **Lancet Infectious Diseases**, v. 16, p. 19–26, 2016. Disponível em: [http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099\(16\)30010-X](http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099(16)30010-X). Acesso em: 20 ago. 2018.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Laboratory testing for Zika virus infection**. 2016a. Disponível em: <http://www.who.int/csr/resources/publications/zika/laboratory-testing/en/>. Acesso em: 20 jan. 2019.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Zika situation report**. 2016b. Disponível em: <http://www.who.int/emergencies/zika-virus/situation-report/4-march-2016/en/>. Acesso em: 20 de ago. 2018.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Zika virus**. 2018. Disponível em: <http://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/zika-virus>. Acesso em: 20 ago. 2018.

ZAMMARCHI, L. *et al.* Zika virus infections imported to Italy: clinical, immunological and virological findings, and public health implications. **Journal of Clinical Virology**, v. 63, p. 32-35, 2015. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jcv.2014.12.005>. Acesso em: 20 ago. 2018.

ZAMMARCHI, L. *et al.* Zika virus infections imported to Italy: clinical, immunological and virological findings, and public health implications. **Journal of Clinical Virology**, v. 63, p. 32-35, 2015. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jcv.2014.12.005>. Acesso em: 20 ago. 2018.