

A EPIDEMIA DO VÍRUS ZIKA: DESAFIOS CLÍNICOS À MEDICINA MODERNA

Recebido em 16/08/2016

Aceito para publicação em 16/09/2016

1º Ten (RM2-S) Shana Priscila Coutinho Barroso¹

1º Ten (RM2-S) Rachel Antonioli Santos²

1º Ten (T) Giuliana Vasconcelos de Souza Fonseca³

CF (Md) Marcelo Leal Gregório⁴

RESUMO

O vírus Zika, é um arbovírus, membro da família dos flavivírus. Em fevereiro de 2016, a Organização Mundial de Saúde declarou o vírus uma emergência de saúde pública devido ao grande aumento de casos de microcefalia e outras manifestações neurológicas associadas à infecção pelo vírus. A transmissão por mosquitos é a rota mais comum de infecção. Várias espécies de mosquitos do gênero *Aedes* podem transmitir o vírus Zika, sendo o *Aedes aegypti* o vetor mais importante para os humanos. A infecção pelo vírus Zika é diagnosticada clinicamente e com teste laboratorial de confirmação posterior. Como infecções por Dengue e vírus Chikungunya têm sintomas e distribuição geográfica semelhantes, os pacientes com suspeita de infecção pelo vírus Zika também devem ser avaliados para estas infecções. Testes disponíveis em soro incluem RT-PCR e pesquisa de anticorpos IgM específicos contra vírus. A maioria das infecções são brandas e autolimitadas e não há nenhum tratamento antiviral específico disponível. O tratamento indicado é o gerenciamento dos sintomas da doença. Apesar do grande número de artigos publicados nos últimos meses, pouco se sabe sobre a doença, incluindo a biologia viral e as suas possíveis complicações. Atualmente, o que temos para controlar os surtos são modificações comportamentais. Na ausência de antivirais e de vacinas para combatê-lo, o controle dos vetores é uma estratégia prática para limitar novas infecções.

Palavras-chave: Zika vírus; Microcefalia; Síndrome de Guillain-Barré.

ABSTRACT

The Zika virus is an arbovirus, a member of a flavivirus family. In February 2016, the World Health Organization declared the virus as a public health emergency due to the large increase in cases of microcephaly and other neurological manifestations related to the infection. The most common route of infection is the transmission by mosquitoes. Several species of genus Aedes mosquitoes can transmit the Zika virus nevertheless Aedes aegypti is the most important vector for humans. The infection by Zika virus is diagnosed clinically and with laboratory confirmation testing further. Patients with suspected infection by Zika virus should also be evaluated for Dengue and Chikungunya viruses because they have similar symptoms and geographical distribution. Available tests, include RT-PCR and detection of specific IgM antibodies against viruses. There is no specific antiviral treatment available. Most infections are mild and self-limited and the treatment is management of symptoms. Little is known about the disease despite the large number of articles published in recent months, including the viral biology and its possible complications. Currently, we have to control the outbreaks are behavioral changes. In the absence of

¹ Bióloga. Doutorado em Química Biológica pela Universidade Federal do Rio de Janeiro. Ajudante da divisão de pesquisas do Instituto de Pesquisa Biomédicas do Hospital Naval Marcílio Dias.

² Bióloga. Doutorado em Neurociências pela Universidade Federal Fluminense. Ajudante da divisão de pesquisas do Instituto de Pesquisa Biomédicas do Hospital Naval Marcílio Dias.

³ Estatística. Especialização em Epidemiologia e Vigilâncias em Saúde pela AVM Faculdade Integrada. Encarregada da Seção de Bioestatística do Instituto de Pesquisa Biomédicas do Hospital Naval Marcílio Dias.

⁴ Médico com pós-graduação em coloproctologia pela PUCRJ, HNMD e em Gestão de Saúde pelo Instituto COPPEAD de Administração, Encarregado do Instituto de Pesquisas Biomédicas do HNMD

antivirals and vaccines to combat it, the vector control is a practical strategy to limit new infections.

Keywords: Zika virus; Microcephaly; Guillain-Barré syndrome.

INTRODUÇÃO

O vírus Zika (ZIKV) é um arbovírus (vírus transmitido por mosquitos) de RNA fita simples. Ele é um membro da família dos flavivírus, composta por mais de 70 vírus, incluindo alguns bem conhecidos por causar doenças nos seres humanos, tais como os vírus da Dengue, Febre Amarela, encefalite japonesa e vírus do Nilo Ocidental.¹

Em 01 de fevereiro de 2016, a Organização Mundial de Saúde (OMS) declarou o ZIKV uma emergência de saúde pública de interesse internacional devido ao grande aumento de casos de microcefalia e outras manifestações neurológicas associadas à infecção.²

Possivelmente importado para o Brasil, em 2014, por viajantes que participavam da Copa do Mundo FIFA ou pelos participantes do Campeonato Mundial de Canoas Havaiana.³

O ZIKV pode apresentar sintomas semelhantes a Chikungunya, Dengue e Malária, doenças estas que podem ter desdobramentos piores, logo os médicos devem avaliar o paciente pensando nessas possibilidades.⁴ Médicos que atuam em emergências estão na linha de frente para diagnosticar e melhorar a compreensão do paciente sobre a doença.

Essa revisão sumariza o conhecimento sobre a febre de Zika publicados recentemente e pretende auxiliar os profissionais da área de saúde e usuários do Sistema de Saúde da Marinha do Brasil com informações claras e atuais sobre esse novo problema na saúde pública nacional.

HISTÓRICO

O ZIKV foi isolado pela primeira vez na floresta de Zika, na Uganda, a partir de uma amostra de soro de um macaco *Rhesusque* servia de animal sentinela para o estudo de vigilância da Febre Amarela.⁵

Após análise filogenética do genoma viral, percebeu-se que provavelmente o vírus surgiu em Uganda em torno de 1920, e após duas fases de migração para o Oeste Africano deu início às duas linhagens africanas. De Uganda, o vírus teria migrado no ano de 1940 para a Ásia originando a linhagem asiática, com surtos registrados na Indonésia e na Micronésia.⁶ A linhagem asiática também foi a responsável pelos casos de trans-

missão autóctone deste vírus no Brasil.⁷

O primeiro caso bem documentado de transmissão do ZIKV fora da Ásia e da África ocorreu nas Ilhas Yap nos Estados Federados da Micronésia, em 2007. Estima-se que 70% da população do arquipélago foi infectado com o vírus durante um período de 13 semanas.⁸ Outro grande surto foi relatado na Polinésia Francesa, em 2013, dessa vez com associação à síndrome de Guillain-Barré (GBS). No Hemisfério Ocidental, a primeira detecção do vírus ocorreu em 2014 na Ilha de Páscoa no Chile.⁹

O ZIKV foi detectado em nosso país em maio de 2015, a partir do isolamento viral em casos suspeitos de Dengue. Desde então, o vírus foi detectado em uma taxa crescente em vários países da América do Sul e Central e no Caribe. Em setembro do mesmo ano, relatos de aumento do número de crianças nascidas com microcefalia em áreas afetadas pelo vírus começaram a surgir, despertando a possibilidade de relação.¹⁰

Em fevereiro de 2016, a OMS decretou alerta mundial de saúde, pelo possível vínculo entre o ZIKV e casos de microcefalia e outros transtornos neurológicos graves. Outros alertas mundiais como esse foram decretados em 2009, durante a epidemia de gripe; em maio de 2014, quando a poliomielite ressurgiu no Paquistão e na Síria; e em agosto de 2014, com o vírus Ebola.⁴

Desde fevereiro de 2016, as áreas com transmissão ativa do ZIKV incluem Samoa Americana, Barbados, Bolívia, Brasil, Cabo Verde, Colômbia, Costa Rica, Curaçao, República Dominicana, Equador, El Salvador, Guiana Francesa, Guatemala, Guiana, Haiti, Honduras, Jamaica, Martinica, México, Nicarágua, Panamá, Paraguai, Saint Martin, Samoa, Suriname, Tonga, Porto Rico, Ilhas Virgens e Venezuela.¹¹

TRANSMISSÃO

A transmissão por mosquitos é a rota mais comum de infecção com o ZIKV. Várias espécies de mosquitos do gênero *Aedes* podem transmiti-lo, sendo o *Aedes aegypti* o vetor mais importante para os humanos atualmente.¹² O mosquito *Aedes* é bem estabelecido em todas as Américas, exceto para o Canadá e Chile e, portanto, todas estas áreas estão potencialmente em risco.¹³

O *Aedes albopictus* tem despertado preocupação por apresentar maior dispersão territorial que o *Aedes aegypti* e notável adaptação a climas mais frios.¹⁴

A transmissão vertical (perinatal e transplacentária) já foi documentada.¹⁵ Embora o vírus esteja

presente no leite materno, não existem relatos de casos de transmissão através da amamentação.¹⁶

A via sexual também foi relatada. Partículas replicativas do ZIKV foram identificadas no sêmen de um paciente, na Polinésia Francesa, que apresentava hematospermia. Anteriormente, houve relato de transmissão sexual para a cônjuge de um homem norte-americano que havia retornado do Senegal.^{3,17}

Vários arbovírus são transmitidos através do sangue. O Brasil relatou dois casos de infecção pelo ZIKV por transfusão de sangue.¹⁸ Na Polinésia Francesa, RNA do vírus estava presente em 3% dos doadores de sangue.¹⁹

A DOENÇA

A replicação viral ocorre em células dendríticas no local da inoculação com posterior disseminação para os gânglios linfáticos e na corrente sanguínea. O período de incubação varia de 2 a 12 dias após a picada do mosquito infetado, semelhantemente ao descrito para outras arboviroses. A viremia tem seu pico de 3 a 4 dias após o aparecimento dos sintomas, mas o vírus pode ser encontrado no sangue do primeiro ao décimo primeiro dia após o aparecimento dos sintomas. O vírus também pode ser detectado na urina, esperma e saliva dos indivíduos infectados.

A maioria das infecções são brandas e auto-limitadas, com duração de cerca de 1 semana. Apenas 20% das pessoas infectadas com o vírus desenvolvem sinais ou sintomas clínicos, e estes são semelhantes às febres de Dengue e Chikungunya. Diferente dos sintomas de curta duração da febre de Zika, o vírus Chikungunya pode levar à artralgia persistente ou recorrente com duração de meses.²⁰ Os sintomas mais comuns do ZIKV incluem: febre baixa de início agudo, exantema maculopapular (duração 2-14 dias), artralgias (principalmente nas articulações das mãos e pés, com duração de 1-14 dias), e conjuntivite. A febre cede em um ou dois dias após o aparecimento do exantema, possuindo duração média de seis dias.²¹

Outros sintomas comuns incluem mialgias, cefaléia, hematospermia, dor retro-orbitária, edema das articulações, úlceras aftosas e astenia.²² Sintomas mais raros incluem dor abdominal, náuseas, diarreia e ulceração das mucosas. Infelizmente, estes sintomas são inespecíficos, e a doença deve ser considerada no contexto dos fatores de risco (por exemplo, história de viagem ou contato sexual com pessoa com diagnóstico confirmado). Ao contrário de Febre Amarela e infecções pelo

vírus da Dengue, morte e complicações hemorrágicas são raramente descritas.²³

Informações acerca das alterações hematológicas e bioquímicas na doença pelo ZIKV são escassas e conflitantes na literatura. Em alguns relatos de casos são descritos aumento da desidrogenase lática e da proteína C reativa. Pode haver leucopenia e trombocitopenia discretas.²⁴

Nos casos do surto brasileiro as manifestações mais comuns são artralgia e erupção cutânea. A erupção maculopapular estava presente em todos os pacientes e a artralgia é caracterizada como grave, sendo mais comum nas mãos, tornozelos, cotovelos, joelhos e punhos. Os relatos de febre chegam a 39°C.⁷ São relatadas também mialgia, dores articulares e lombalgia discreta.⁵

Não se conhecem casos de reinfeções pelo ZIKV, logo acredita-se que a infecção gere imunidade permanente.²⁵

DISTÚRBIOS NEUROLÓGICOS ASSOCIADOS À INFECÇÃO PELO VÍRUS ZIKA

Diante do aumento do número de casos de microcefalia reportados no nordeste do Brasil em 2015 e da transmissão do ZIKV no mesmo período e local, a OMS recomendou que acelerassem os estudos sobre as possíveis relações causais entre o ZIKV e distúrbios neurológicos.²⁶⁻²⁷

Embora as evidências sobre a relação fossem consideradas apenas circunstanciais, pesquisadores do Centro de Controle e Prevenção de Doenças dos Estados Unidos da América (CDC), declararam, em abril de 2016, a legitimidade da relação, após uma revisão cuidadosa das evidências existentes, concluindo que o ZIKV pode provocar microcefalia e lesões cerebrais graves.²⁸

O tropismo do ZIKV por células neurais foi reportado pela primeira vez já na década de 50, quando Dick e colaboradores demonstraram a presença e a replicação do vírus em células no cérebro de camundongos infectados.⁶ Em um estudo publicado recentemente por Tang e colaboradores (2016) diferentes linhagens celulares humanas foram infectadas com o vírus. Mais de 90% das células progenitoras neurais expostas ao vírus sofreram danos, enquanto um percentual muito menor de injúria foi encontrado para células não-neuronais, reiterando que esta população é um alvo direto do vírus.²⁹

VÍRUS ZIKA E MICROCEFALIA

A microcefalia é uma condição na qual a circunferência da cabeça do feto ou neonato é menor do que a esperada, quando comparada a indivíduos

os do mesmo sexo e idade. A microcefalia está associada à redução da produção de neurônios durante o desenvolvimento do cérebro, que surge como consequência de anomalias na proliferação celular e na morte de células progenitoras do córtex cerebral.³⁰

Embora a circunferência da cabeça esteja correlacionada ao volume do cérebro, é difícil prever as consequências neurológicas associadas à microcefalia. Crianças com microcefalia severa podem apresentar convulsões, déficits visuais e auditivos e deficiências de desenvolvimento, incluindo impedimento cognitivo ou paralisia cerebral.³¹

A etiologia da microcefalia é complexa e multifatorial, e pode estar relacionada a causas infecciosas (incluindo infecções virais), à exposição pré-natal a agentes como o álcool e mercúrio e outras condições genéticas.³⁰

A relação entre a infecção de gestantes pelo ZIKV e a microcefalia já havia sido reconhecida e anunciada pelo Ministério da Saúde em novembro de 2015 quando estudos demonstraram a presença do vírus em amostras de sangue e tecidos de fetos microcefálicos³² e na placenta e no líquido amniótico de gestantes infectadas³³, indicando que o vírus consegue atravessar a barreira placentária e infectar o feto.

A transmissão materno-fetal do ZIKV foi reportada durante todos os estágios da gravidez.^{15,34} Contudo, ainda não se sabe se a duração ou a gravidade da infecção, a carga viral, a resposta imune materna ou outros fatores aumentam o risco da transmissão do vírus ou a ocorrência de anomalias no sistema nervoso central do feto. O espectro completo dos distúrbios neurológicos congênitos causados pelo vírus ainda é desconhecido, no entanto já foram observados em neonatos infectados, além de microcefalia, casos de atrofia encefálica, alargamento ventricular, calcificações intracranianas e degeneração macular.^{15,35-36}

Utilizando modelos experimentais que reproduzem o desenvolvimento embrionário do cérebro, pesquisadores demonstraram que a infecção pelo ZIKV induz a retração, deformação e morte de células precursoras neurais e neurônios humanos e altera a progressão do ciclo celular e a expressão gênica²⁹⁻³⁰, indicando que o vírus não só é neurotrópico, como também impede a correta formação do encéfalo.

Os mecanismos celulares e moleculares da patogênese da infecção pelo ZIKV durante a formação do sistema nervoso central ainda não estão

totalmente elucidados e o estudo das rotas moleculares por meio das quais o vírus age sobre as células cerebrais é essencial para o desenvolvimento de terapias eficientes contra a microcefalia.

Um estudo realizado por Liang e colaboradores foi o primeiro a demonstrar que duas proteínas do vírus (denominadas NS4A e NS4B) desencadeiam a inibição de uma via de sinalização intracelular e assim alteram potencialmente os processos de proliferação e diferenciação de células progenitoras neurais e, ainda, induzem a autofagia. A autofagia é um importante processo catabólico, com a função de sequestrar organelas citoplasmáticas danificadas e agregados proteicos ou degradar patógenos intracelulares. No entanto, alguns patógenos, incluindo os flavivírus, utilizam a autofagia para auxiliar na replicação viral. Deste modo, estas proteínas não alteram apenas a neurogênese, mas também promovem a replicação do vírus no tecido cerebral em formação.³⁷

VÍRUS ZIKA E DISTÚRBIOS NEUROLÓGICOS EM ADULTOS

Além dos casos de microcefalia, já existem relatos de outras complicações neurológicas associadas à infecção pelo ZIKV em adultos, tais como a GBS, a meningoencefalite e a encefalomielite disseminada aguda.³⁸

Durante a epidemia do vírus na Polinésia Francesa (2013-2014), aproximadamente 40 indivíduos foram hospitalizados e diagnosticados com a GBS, 10 vezes mais casos do que os reportados nos 5 anos anteriores.¹⁸ A coincidência temporal entre os picos de incidência da transmissão do vírus Zika e de casos de GBS sugerem uma possível relação causal entre os eventos.

A GBS é uma neuropatia de caráter autoimune, desmielinizante, que ocorre tipicamente após certos tipos de infecção viral (por Citomegalovírus, vírus Epstein-Barr, vírus da Influenza e vírus da Hepatite, por exemplo) ou bacteriana (especialmente por *Campylobacter jejuni*). A disfunção motora característica da doença é causada pelo ataque às células nervosas que constituem o sistema nervoso periférico, responsáveis pelo processamento motor, sensorial e nociceptivo. Deste modo, os sintomas principais desta síndrome incluem fraqueza generalizada, arreflexia, e graus variáveis de distúrbios sensoriais e envolvimento de nervos cranianos.³⁹

A infecção pelo ZIKV pode estar associada também a distúrbios autoimunes que atacam a mielina do encéfalo (similar à esclerose múltipla), de acordo com um estudo retrospectivo re-

alizado no Hospital da Restauração, em Recife, apresentado em abril de 2016 no Encontro Anual da Academia Americana de Neurologia. Seis pacientes que foram diagnosticados com a febre de Zika desenvolveram distúrbios neurológicos: dois deles desenvolveram o quadro de encefalomielite disseminada aguda, uma condição autoimune que destrói a mielina que envolve os neurônios do sistema nervoso central. Nos dois casos, imagens dos encéfalos obtidas por ressonância magnética mostraram sinais de danos na substância branca. Os outros quatro pacientes desenvolveram GBS.

No entanto, tanto a GBS quanto os outros problemas neurológicos já descritos são condições que ocorrem raramente em adultos infectados pelo vírus. Ou seja, apenas um pequeno percentual de indivíduos infectados pode ter algum desdobramento mais grave, embora não se conheçam os fatores que os tornariam mais propensos a essas condições.

NÚMEROS DA FEBRE DE ZIKA E MICROCEFALIA NO BRASIL

A febre pelo ZIKV está classificada no Anexo I da Lista Nacional de Notificação Compulsória de doenças, agravos e eventos de saúde pública, da Portaria nº 204, de 17 de fevereiro de 2016, do Ministério da Saúde como: Doença aguda pelo vírus Zika, Doença aguda pelo vírus Zika em gestante e Óbito com suspeita de doença pelo vírus Zika.

No Brasil, foram registrados 174.003 casos prováveis de febre pelo ZIKV até a Semana Epidemiológica (SE) 27 de 2016. As maiores taxas de incidência foram observadas nas seguintes Unidades da Federação: Mato Grosso (610,8 casos/100 mil habitantes), Bahia (315,8 casos/100 mil habitantes), Rio de Janeiro (278,1 casos/100 mil habitantes), Tocantins (166,1 casos/100 mil habitantes) e Alagoas (148,4 casos/100 mil habitantes) (Figura 1).⁴⁰

No Brasil, foram registrados 8.890 casos prováveis de microcefalia e/ou alterações no sistema nervoso central, sugestivos de infecção congênita segundo as definições do Protocolo de Vigilância (recém-nascido, natimorto, abortamento ou feto), até a SE 31 de 2016. Desses, 5.912 casos foram investigados e classificados, sendo 1.806 confirmados e 4.106 descartados.

Conforme representado na Figura 2, há maior registro de casos confirmados de microcefalia e outras manifestações neurológicas congênitas na região do nordeste, com destaque para as seguintes Unidades da Federação: Pernambuco (376 casos), Bahia (287 casos), Paraíba (159 casos),

Ceará (136 casos), Maranhão (134 casos), Rio Grande do Norte (131 casos), Sergipe (120), Rio de Janeiro (108), Piauí (93 casos), Alagoas (81 casos) e Mato Grosso (45 casos).⁴¹

DIAGNÓSTICO

A infecção pelo ZIKV, geralmente, é diagnosticada clinicamente e com teste laboratorial de confirmação posterior. Como infecções pelos vírus Dengue e Chikungunya têm sintomas e distribuição geográfica semelhantes, os pacientes com suspeita de infecção pelo ZIKV também devem ser avaliados para estas viroses.

Atualmente, o diagnóstico laboratorial é realizado em amostra de sangue obtida por punção venosa, pela detecção do vírus propriamente dito ou pela detecção de anticorpos.

Majoritariamente, o diagnóstico laboratorial tem sido realizado, por meio de biologia molecular, pela técnica de Reação em Cadeia da Polimerase pela Transcriptase Reversa (RT-PCR) em Tempo Real. A viremia ocorre de 0 a 11 dias após o início dos sintomas, e o diagnóstico molecular é geralmente positivo de 3 a 7 dias após a infecção.⁴²

Nos primeiros 7 dias de infecção pelo ZIKV, o diagnóstico baseia-se na detecção do RNA viral no soro por RT-PCR em tempo real.⁴³ Após 3 a 4 dias, a viremia pode diminuir para níveis que podem ser inferiores aos níveis de detecção do ensaio. Apenas o resultado negativo do RT-PCR não exclui a infecção. Para o diagnóstico completo, os dados clínicos, o resultado do RT-PCR e da sorologia devem ser utilizados.⁴⁴⁻⁴⁵

A pesquisa de anticorpos IgM ou IgG específicos contra vírus deve ser realizada após uma semana do início dos sintomas. A detecção dos anticorpos circulantes pode ser feita por diferentes metodologias, tendo sido realizada principalmente por imunofluorescência indireta.

A baixa viremia inicial e a reatividade cruzada do teste sorológico com outros flavivírus, especialmente a Dengue, podem contribuir para erros de diagnóstico.⁹ O diagnóstico diferencial de ZIKV inclui outras causas virais ou infecciosas: febre de Dengue, Chikungunya, Parvovírus, Rubéola, Epstein-Barr, Sarampo, Rubéola, Leptospirose, Malária, Rickettsia, Estreptococo do grupo A, e outras viroses, como por exemplo, enterovírus, adenovírus, e alphavírus. Reações cruzadas com outros flavivírus (por exemplo, vírus da Dengue e da Febre Amarela) são comuns, e os resultados dos testes devem ser interpretados com o auxílio de um especialista em doenças infecciosas.²⁴

Quando o RNA do ZIKV já não pode ser detec-

tável no soro, outras amostras, tais como saliva, urina e sêmen podem ser positivos por mais tempo. No surto em Nova Caledônia, as amostras de urina foram positivas por mais 7 dias que os resultados do RT-PCR do sangue. Um estudo recente mostrou RT-PCR positivo no sêmen 62 dias após confirmação do início da doença em um viajante retornando das Ilhas Cook para o Reino Unido.^{3,44}

O RNA do ZIKV também foi detectado no sangue, urina, sêmen, saliva, líquido cefalorraquidiano, líquido amniótico e no leite materno de indivíduos infectados.⁴³

Como RT-PCR de sangue só é útil no início da infecção, as diretrizes atuais de diagnóstico aconselham, a partir do início da doença, colher e testar, o mais cedo possível, uma amostra de soro de fase aguda para IgM e repetir 2 a 3 semanas após o teste inicial. Geralmente, estes anticorpos se desenvolvem no final da primeira semana de doença e espera-se estarem presentes por até 12 semanas, com base em experiências com outras flavivirose.

Os métodos utilizados para averiguar a infecção fetal pelo vírus incluem ultrassonografia e amniocentese. Ultrassonografias devem ser realizadas em mulheres grávidas com exposição ao vírus para avaliar microcefalia fetal ou calcificações. Descobertas ultrassonográficas consistentes com a infecção podem ser encontradas a partir de 18 a 20 semanas de gestação.³⁴ A amniocentese pode ser realizada em mulheres que têm uma história de exposição ao vírus a partir da décima quinta semana de gestação.⁴⁶ No entanto, a sensibilidade e a especificidade do RT-PCR em líquido amniótico são pequenas, bem como o valor preditivo positivo para anomalias fetais.¹⁵

Em crianças com achados de calcificações cerebrais e microcefalia, dosagem de IgM e RT-PCR também são recomendados e devem ser realizados no prazo de 2 dias após o nascimento. Testes de ZIKV em lactentes consistem na dosagem IgM no soro e RT-PCR para as febres de Dengue e de Zika, elaborados simultaneamente nos 2 primeiros dias de vida do bebê. O sangue do cordão umbilical e fluido cérebro espinhal também podem ser usados como amostra. A placenta e o cordão umbilical podem ser guardados para testes de imunohistoquímica do ZIKV.¹⁶

TRATAMENTO

Não há nenhum tratamento antiviral específico disponível para o ZIKV. O tratamento indicado é o gerenciamento dos sintomas da doença incluindo repouso e hidratação. Salicilatos e outros fár-

macos anti-inflamatórios não-esteróides podem ser utilizados depois que a infecção pelo vírus da Dengue for descartada, reduzindo assim o risco de hemorragia, mas deve ser evitado em mulheres grávidas. Caso o diagnóstico seja apenas clínico, o uso de salicilatos deve ser desencorajado para evitar a indução de fenômenos hemorrágicos.⁴

O intenso prurido que acompanha o exantema tem sido relatado pelos doentes como um sério desconforto. A abordagem terapêutica para aliviar os sintomas inclui o uso de antihistaminico, evitar banhos quentes e uso excessivo de sabão, uso de loções refrescantes contendo calamina ou mentol e hidratação da pele. Os corticosteróides não devem ser utilizados por se desconhecer a sua eficácia na regressão deste sintoma.⁴⁷⁻⁴⁸

MEDIDAS DE CONTROLE

Não há vacina disponível para prevenir a infecção pelo ZIKV. O esteio da prevenção é minimizar a exposição controlando as populações de mosquitos e evitar picadas, com o uso de repelentes e instalação de telas em janelas e portas.

Esforços no controle de mosquitos foram prejudicados recentemente devido à má interpretação de uma nota técnica da Associação Brasileira de Saúde Coletiva⁴⁹ causando uma série de boatos sobre abortos e microcefalia ligados ao uso do piriproxifeno (pesticida utilizado para matar larvas de mosquito em água parada). Pesquisadores da OMS, Agência de Proteção Ambiental dos EUA e da União Europeia não encontraram nenhuma evidência de que o larvicida afeta o curso da gravidez ou o desenvolvimento fetal.⁵⁰ O produto é usado no Brasil desde final de 1990, sem ligação descrita à microcefalia.⁵¹

A vigilância em saúde deve priorizar a detecção e a investigação de casos suspeitos com o objetivo de interromper a transmissão em áreas mais problemáticas. Os indivíduos com doença ativa ou que a tiveram recentemente não podem doar sangue. Mulheres grávidas devem evitar áreas com grande número de ocorrências.^{21,46,52} Pacientes com suspeita de infecção pelo ZIKV devem evitar exposição a mosquitos durante os primeiros dias da doença para evitar que outros mosquitos sejam infectados e, assim, reduzir o risco de transmissão local.⁴⁵

Outra opção possível é introduzir mosquitos geneticamente modificados ou estéreis no local da epidemia. Existem várias pesquisas e empresas envolvidas nessa linha de pesquisa, como o desenvolvimento de mosquitos infectados com

a bactéria *Wolbachia*, que reduz a replicação do vírus no organismo dos mosquitos estéreis (OX513A) com um gene que provoca a morte de suas larvas.⁵³⁻⁵⁴

NOVAS PERSPECTIVAS DE VACINAS E FÁRMACOS

O rápido desenvolvimento de uma vacina efetiva para ZIKV é uma prioridade para os pesquisadores. Principalmente uma vacina que possa ser usada em mulheres grávidas e, assim, proteger os bebês.

Os modelos vacinais abrangem vacinas com vírus inativado (inteiro e proteínas isoladas) a vacinas de DNA.⁵⁵⁻⁵⁷ Várias vacinas estão sendo testadas e mostrado-se imunogênicas e seguras em diferentes modelos e fases. No entanto, alguns pesquisadores alertam para o potencial risco da geração de resposta imune que potencialize a infecção por outras doenças causadas por vírus.⁵⁸

O Instituto Butantan está desenvolvendo três tipos de vacina contra o ZIKV: uma vacina à base de DNA, outra vacina com vírus inativado (semelhante à vacina da Dengue), e uma vacina híbrida que tem como base a vacina de Sarampo. Um grupo na Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ) está estudando a inativação do vírus por alta pressão hidrostática e sua resposta imunogênica, tendo bons resultados em camundongos. Nos EUA, o *Food and Drug Administration* aprovou a pesquisa clínica de vacinas chamada GLS-5700, da Inovio®, que gerou robusta resposta de anticorpos em camundongos e macacos.⁵⁹

A mesma urgência é vista na busca por antivirais capazes de reter a replicação e os danos associados aos vírus. A principal abordagem internacional tem sido a pesquisa em torno de antivirais já aprovados para uso em outros flavivírus.⁶⁰

A principal preocupação dos cientistas é a busca por medicamentos que possam ser usados em mulheres grávidas. O teste de novos medicamentos é demorado e levaria muito tempo de pesquisa e aprovação pelos órgãos mundiais de regulamentação.

Pesquisadores da UFRJ e do Instituto D'Or de Pesquisa e Ensino obtiveram sucesso em testes, *in vitro*, com uma tradicional droga antimalárica, a cloroquina. Os estudos mostraram que a droga protegeu as neuroesferas, estruturas celulares que reproduzem o cérebro em formação, sem efeitos citotóxicos.⁶¹ Outro grupo de pesquisadores da Fundação Oswaldo Cruz conseguiram bons resultados com o sofosbuvir, droga tradicionalmente utilizada em indivíduos com Hepatite C crônica.⁶²

Mais recente, pesquisadores do Instituto Evandro Chagas tiveram sucesso na inibição *in vitro* do vírus utilizando a proteína lactoferrina.⁶³

O Instituto Nacional de Alergia e Doenças Infecciosas dos EUA está realizando uma triagem em 60 compostos antivirais e 15 destes apresentaram atividade antiviral a vários flavivírus, incluindo o ZIKV. Estes medicamentos estão em testes em modelos animais atualmente. Outras pesquisas incluem ainda o desenvolvimento de anticorpos monoclonais capazes de neutralizar o vírus.⁶⁴

CONCLUSÃO

O ZIKV surgiu recentemente como uma nova ameaça à saúde pública mundial. Os profissionais de saúde devem estar informados, treinados e equipados para diferenciar a doença pelo ZIKV de outras doenças que circulam simultaneamente, principalmente a Dengue.⁵³

As epidemias causadas pelo ZIKV durante a última década resultaram numa notável disseminação da Ásia e do Oceano Pacífico para as Américas.⁶⁵ O vírus tem se espalhado rapidamente, sendo relacionado a problemas no desenvolvimento nervoso fetal.

A ocorrência do ZIKV em áreas onde já se observa a transmissão de outros flavivírus, como os diferentes sorotipos dos vírus da Dengue, traz a possibilidade de aumento da mortalidade por dificuldades no diagnóstico diferencial e também pela indisponibilidade de kits diagnósticos comerciais.⁶⁵

Até pouco tempo a doença era pouco conhecida e pouco estudada. Apesar do grande número de artigos publicados nos últimos meses, ainda sabemos pouco sobre a biologia viral e suas possíveis complicações. A informação sobre o vírus deve vir de fontes especializadas, uma vez que existe um grande número de pessoas da ciência e leigas publicando informações sobre o vírus e a doença. O mesmo cuidado deve-se ter ao analisarmos os números relacionados ao ZIKV e os problemas neurológicos ligados a ele.

Atualmente, o que temos para controlar os surtos de ZIKV são modificações comportamentais. Na ausência de antivirais e de vacinas para combatê-lo, o controle dos vetores é uma estratégia prática para limitar novas infecções. A abordagem principal inclui a remoção de água parada, o uso de inseticidas e larvicidas, o uso de roupas longas, mosquiteiro e repelentes. Tais ajustes sociais são a saída para proteger a população contra a doença causada pelo ZIKV e outras doenças transmitidas por mosquitos.

REFERÊNCIAS

1. Lindenbach BD, Rice CM. Flaviviridae: the viruses and their replication. *Fields Virol.* 2007;1101–51.
2. Zika virus infection [Internet]. World Health Organization . Pan American Health Organization. Regional Office for the Americas. 2016 [acesso em 01 jan 2016]. Disponível em: http://www.paho.org/hq/index.php?option=com_topics&view=readall&-cid=7880&Itemid=41484&lang=en
3. Musso D, Roche C, Robin E, Nhan T, Teissier A, Cao-Lormeau VM. Potential sexual transmission of zika virus. *Emerg Infect Dis.* 2015;21(2):359–61.
4. Long D, Long B, Koyfman A. Zika virus: what do emergency physicians need to know? *J Emerg Med* [Internet]. 2016 Jan;1–7. Disponível em: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S073646791630035X>
5. Cao-Lormeau VM. RE: Zika virus, French Polynesia, South Pacific, 2013. *Emerg Infect Dis.* 2014;20:1960.
6. Dick GWA. Zika virus (I). Isolations and serological specificity. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 1952;46(5):509–20.
7. Zanluca C, De Melo VCA, Mosimann ALP, Dos Santos GIV, Dos Santos CND, Luz K. First report of autochthonous transmission of Zika virus in Brazil. *Mem Inst Oswaldo Cruz.* 2015;110(4):569–72.
8. O'Dowd A. UK records four cases of Zika virus in past six weeks. *BMJ* [Internet]. 2016 Feb;352:i875. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26868672>
9. Oehler E, Watrin L, Larre P, Leparc-Goffart I, Lastere S, Valour F, et al. Zika virus infection complicated by Guillain-Barre syndrome - case report, French Polynesia, December 2013. *Euro Surveill* [Internet]. 2014;19(9):7–9. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24626205>
10. Campos G, Bandeira A, Sardi S. Zika Virus outbreak, Bahia Brazil. *Emerg Infect Dis.* 2015;21(10):1881.
11. Geographic distribution of confirmed cases of Zika virus (locally acquired) in countries and territories of the Americas, 2015-2016 [Internet]. World Health Organization. Pan American Health Organization. 2016 [acesso em 03 mar 2016]. Disponível em: http://www.paho.org/hq/index.php?option=-com_docman&task=doc_view&Itemid=270&gid=34144&lang=en
12. Boorman JPT, Porterfield JS. A simple technique for infection of mosquitoes with viruses transmission of Zika virus. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 1956;50(3):238–42.
13. Romero S, Ruiz RR. Researchers weigh risks of Zika spreading at Rio Olympics. *New York Times* [Internet]. 2016 [acesso em 02 mar 2016]. Disponível em: <http://www.nytimes.com/2016/01/29/world/americas/brazil-zika-rio-olympics.html>
14. Rochlin I, Ninivaggi D V., Hutchinson ML, Farajollahi A. Climate change and range expansion of the Asian Tiger Mosquito (*Aedes albopictus*) in Northeastern USA: implications for Public Health practitioners. *PLoS One.* 2013;8(4).
15. Besnard M, Lastère S, Teissier A, Cao-Lormeau VM, Musso D. Evidence of perinatal transmission of Zika virus, French Polynesia, December 2013 and February 2014. *Eurosurveillance.* 2014;19(13).
16. Staples JE, Dziuban EJ, Fischer M, Cragan JD, Rasmussen SA, Cannon MJ, et al. Interim Guidelines for the Evaluation and Testing of Infants with Possible Congenital Zika virus Infection - United States, 2016. *Morb Mortal Wkly Rep.* 2016;65(3):63–7.
17. Foy BD, Kobylinski KC, Foy JLC, Blitvich BJ, da Rosa AT, Haddow AD, et al. Probable non-vector-borne transmission of Zika virus, Colorado, USA. *Emerg Infect Dis.* 2011;17(5):880–2.
18. European Centre for Disease Prevention and Control. Rapid risk assessment: Zika virus infection outbreak, French Polynesia. *ECDC.* 2014;1–12.
19. Marano G, Pupella S, Vaglio S, Liumbruno GM, Grazzini G. Zika virus and the never-ending story of emerging pathogens and transfusion medicine. *Blood Transfus.* 2015;1–6.
20. Long DA, Long B. Zika virus: What do you need to know? [Internet]. emDocs. 2016 [acesso em 10 ago 2016]. Disponível em: <http://www.emdocs.net/zika-virus-what-do-you-need-to-know/>
21. Zika virus [Internet]. Centers for Disease Control and Prevention. 2016 [acesso em 01 jan 2016]. Disponível em: <http://www.cdc.gov/zika/index.html>
22. Zika virus. *BMJ* [Internet]. 2016 [acesso em 09 abr 2016]. Disponível em: <http://www.bmj.com/Freezikaresources>
23. Simpson DIH. Zika virus infection in man. *Trans R Soc Trop Med Hyg* [Internet]. 1964;58(4):339–48. Disponível em: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/0035920364902019>
24. Zammarchi L, Stella G, Mantella A, Bartolozzi D, Tappe D, Günther S, et al. Zika virus infections

imported to Italy: Clinical, immunological and virological findings, and public health implications. *J Clin Virol*. 2015;63:32–5.

25. Iosifidis S, Mallet HP, Leparç Goffart I, Gauthier V, Cardoso T, Herida M. Current Zika virus epidemiology and recent epidemics. *Med Mal Infect*. 2014;44: 302–7.

26. Heymann DL, Hodgson A, Sall AA, Freedman DO, Staples JE, Althabe F, et al. Zika virus and microcephaly: Why is this situation a PHEIC? *The Lancet*. 2016; 387:719–21.

27. Gulland A. Zika virus is a global public health emergency, declares WHO. *BMJ [Internet]*. 2016;352(February):i657. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26839247>

28. Rasmussen SA, Jamieson DJ, Honein MA, Petersen LR. Zika virus and birth defects - reviewing the evidence for causality. *N Engl J Med*. 2016;1–7.

29. Tang H, Hammack C, Ogden SC, Jin P. Zika virus infects human cortical neural progenitors and attenuates their growth brief report zika virus infects human cortical neural progenitors and attenuates their growth. *Cell Stem Cell [Internet]*. 2016;1–4. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.stem.2016.02.016>

30. Gilmore EC, Walsh CA. Genetic causes of microcephaly and lessons for neuronal development. *Wiley Interdisciplinary Reviews: Developmental Biology*. 2013. v.2. p. 461–78.

31. Vargas JE, Allred EN, Leviton A, Holmes LB. Congenital microcephaly: phenotypic features in a consecutive sample of newborn infants. *J Pediatr*. 2001;139(2):210–4.

32. Calvet G, Aguiar RS, Melo AS, Sampaio SA, de Filippis I, Fabri A, et al. Case Report of detection of Zika virus genome in amniotic fluid of affected fetuses: association with microcephaly outbreak in Brazil. *Lancet Infect Dis*. 2016;3099(16):In press.

33. Martines RB, Bhatnagar J, Keating MK, Silva-Flannery L, Muehlenbachs A, Gary J, et al. Notes from the Field: Evidence of Zika Virus Infection in Brain and Placental Tissues from Two Congenitally Infected Newborns and Two Fetal Losses-Brazil, 2015. *Morb Mortal Wkly Rep*. 2016;65(6):159–60.

34. Oliveira Melo AS, Malingier G, Ximenes R, Szejnfeld PO, Alves Sampaio S, Bispo De Filippis AM. Zika virus intrauterine infection causes fetal brain abnormality and microcephaly: tip of the iceberg? *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*. 2016. v. 47. p. 6–7.

35. Sarno M, Sacramento GA, Khouri R, do Ro-

sário MS, Costa F, Archanjo G, et al. Zika virus infection and stillbirths: a case of hydrops fetalis, hydranencephaly and fetal demise. *PLoS Negl Trop Dis*. 2016;10(2).

36. Ventura C V., Maia M, Bravo-Filho V, Góis AL, Belfort R. Zika virus in Brazil and macular atrophy in a child with microcephaly. *Lancet*. 2016;387: 228.

37. Liang Q, Luo Z, Zeng J, Chen W, Foo SS, Lee SA, et al. Zika virus NS4A and NS4B proteins deregulate Akt-mTOR signaling in human fetal neural stem cells to inhibit neurogenesis and induce autophagy. *Cell Stem Cell*. 2016;

38. Broutet N, Krauer F, Riesen M, Khalakdina A, Almiron M, Aldighieri S, et al. Zika virus as a cause of neurologic disorders. *N Engl J Med [Internet]*. 2016;374(16):1506–9. Disponível em: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMp1602708>

39. Willison HJ, Jacobs BC, van Doorn PA. Guillain-Barré syndrome. *Lancet*. 2016;

40. Brasil. Ministério da Saúde. Monitoramento dos casos de Dengue e febre de Chikungunya até a Semana Epidemiológica (SE) 52 de 2015. *Bol Epidemiol [Internet]*. 2016;47:1–7. Disponível em: <http://portalsaude.saude.gov.br/images/pdf/2016/janeiro/15/svs2016-be003-Dengue-se52.pdf> <http://portalsaude.saude.gov.br/images/pdf/2015/janeiro/02/2014-039---Dengue-SE-47.pdf> <http://portalsaude.saude.gov.br/images/pdf/2015/janeiro/19/2015-002---BE-at-->

41. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Monitoramento dos casos de microcefalias no Brasil, até a semana epidemiológica 46, 2015. *Bol Epidemiol*. 2015;46(37):1–5.

42. Lanciotti RS, Kosoy OL, Laven JJ, Velez JO, Lambert AJ, Johnson AJ, et al. Genetic and serologic properties of Zika virus associated with an epidemic, Yap State, Micronesia, 2007. *Emerg Infect Dis*. 2008;14(8):1232–9.

43. Zika virus infection and Zika fever: Frequently asked questions [Internet]. World Health Organization .Pan American Health Organization. Regional Office for the Americas. 2016 [acesso em 09 abr 2016]. Disponível em: http://www.paho.org/hq/index.php?option=com_content&view=article&id=9183:2015-preguntas-frecuentes-virus-fiebrezika

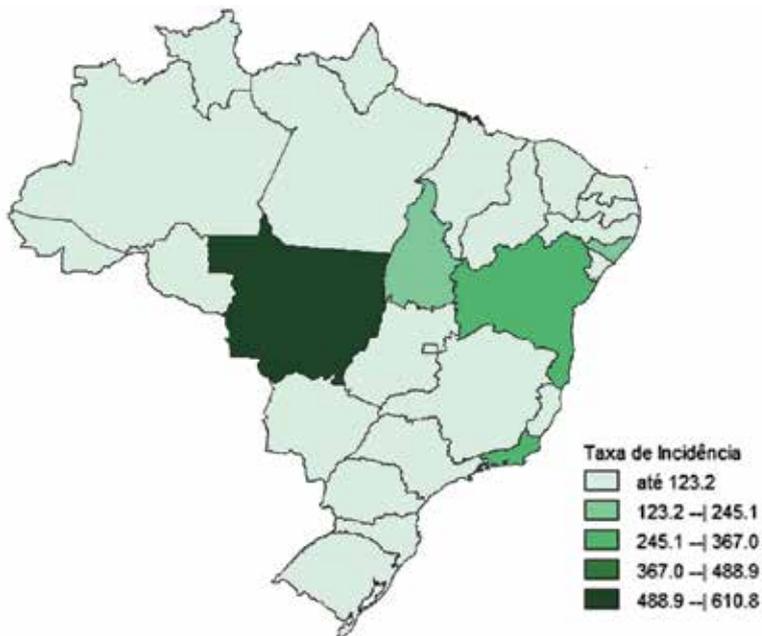
44. Gourinat AC, O'Connor O, Calvez E, Goarant C, Dupont-Rouzeyrol M. Detection of zika virus in urine. *Emerg Infect Dis*. 2015;21(1):84–6.

45. Sampathkumar P, Sanchez JL. Zika virus in the Americas: a review for clinicians. *Mayo Clinic Proceedings*. 2016;91: 514–21.

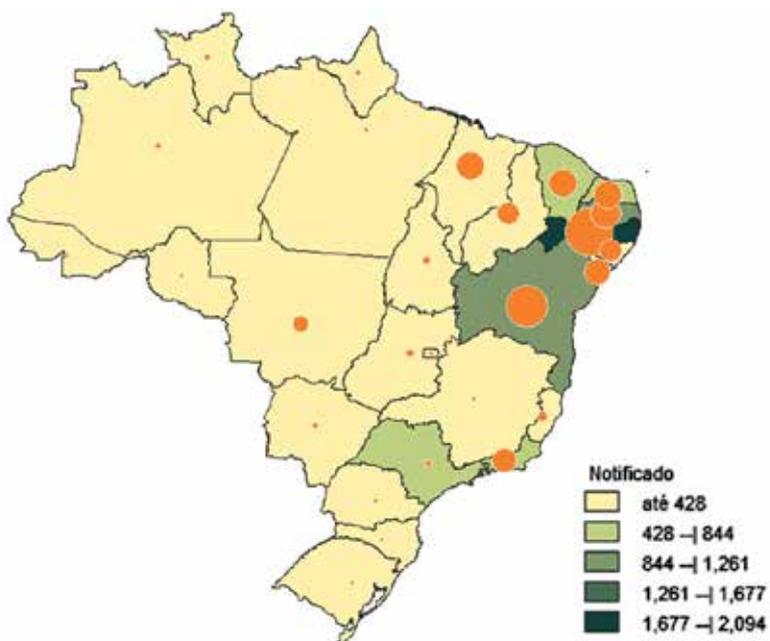
46. Petersen EE, Staples JE, Meaney-delman

- D, Fischer M, Ellington SR, Callaghan WM, et al. Interim Guidelines for Pregnant Women During a Zika Virus Outbreak - United States, 2016. *Morb Mortal Wkly Rep* [Internet]. 2016;65(2):30–3. Disponível em: <http://www.cdc.gov/mmwr/volumes/65/wr/mm6502e1.htm>
47. Nelwan EJ, Pohan HT. Dengue convalescent rash in adult Indonesian patients. *Acta Med Indone*. 2014;1(c):339–40.
48. Simmons CP, Farrar JJ, van Vinh Chau N, Wills B. Dengue. *N Engl J Med* [Internet]. 2012;366(15):1423–32. Disponível em: <http://www.nejm.org/doi/abs/10.1056/NEJMra1110265>
49. Nota técnica sobre microcefalia e doenças vetoriais relacionadas ao *Aedes aegypti*: os perigos das abordagens com larvicidas e nebulizações químicas – fumacê. Abrasco. 2016.
50. Zika virus infection – United States of America [Internet]. World Health Organization. 2016 [acesso em 12 fev 2016]. Disponível em: <http://www.who.int/csr/don/12-february-2016-zika-usa/en/>
51. Report from Physicians in the Crop-Sprayed Town regarding Dengue-Zika, microcephaly, and massive spraying with chemical poisons. *Red Universitaria de Ambiente y Salud*. [Internet]. 2016 [acesso em 02 mar 2016]. Disponível em: <http://reduas.com.ar/report-from-physicians-in-the-crop-sprayedtown-regarding-Dengue-zika-microcephaly-andmassive-spraying-with-chemical-poisons/>
52. Oduyebo T, Petersen EE, Rasmussen SA, Mead PS, Meaney-Delman D, Renquist CM, et al. Update: interim guidelines for health care providers caring for pregnant women and women of reproductive age with possible Zika virus exposure - United States, 2016. *Morb Mortal Wkly Rep* [Internet]. 2016;65(5):122–7. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26866840>
53. Dupont-Rouzeyrol M, O'Connor O, Calvez E, Daures M, John M, Grangeon JP, et al. Co-infection with zika and Dengue viruses in 2 patients, New Caledonia, 2014. *Emerg Infect Dis*. 2015;21(2):381–2.
54. Hills SL, Russell K, Hennessey M, Williams C, Oster AM, Fischer M, et al. Transmission of Zika Virus Through Sexual Contact with Travelers to Areas of Ongoing Transmission – Continental United States, 2016. *Morb Mortal Wkly Rep*. 2016;65(8):215–6.
55. Zika virus vaccine product development [Internet]. World Health Organization. 2016 [acesso em 09 ago 2016]. Disponível em: <http://www.who.int/immunization/research/development/zika/en/index1.html>
56. Abbink P, Larocca RA, De La Barrera RA, Bricault CA, Moseley ET, Boyd M, et al. Protective efficacy of multiple vaccine platforms against Zika virus challenge in rhesus monkeys. *Science* [Internet]. 2016 Aug;6157:1–10. Disponível em: <http://www.sciencemag.org/cgi/doi/10.1126/science.aah6157>
57. Stettler K, Beltramello M, Espinosa DA, Graham V, Cassotta A, Bianchi S, et al. Specificity, cross-reactivity, and function of antibodies elicited by Zika virus infection. *Science* [Internet]. 2016;353(6301):823–6. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27417494>
58. Dejnirattisai W, Supasa P, Wongwiwat W, Rouvinski A, Barba-Spaeth G, Duangchinda T, et al. Dengue virus sero-cross-reactivity drives antibody-dependent enhancement of infection with Zika virus. *Nat Immunol* [Internet]. 2016 Jun;1–8. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27339099>
59. Study of GLS-5700 in Healthy Volunteers [Internet]. *ClinicalTrials*. 2016. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT02809443>
60. Awasthi S. Zika Virus: Prospects for the development of vaccine and antiviral agents. *J Antivir Antiretrovir* [Internet]. 2016;8(1):8–10. Disponível em: http://www.omicsonline.org/antivirals-antiretrovirals-abstract.php?abstract_id=70250
61. Delvecchio R, Higa LM, Pezzuto P, Valadao AL, Garcez PP, Monteiro FL, et al. Chloroquine inhibits Zika Virus infection in different cellular models [Internet]. *bioRxiv*. 2016. Disponível em: <http://biorxiv.org/lookup/doi/10.1101/051268>
62. Sacramento CQ, de Melo GR, Rocha N, Hoelz LVB, Mesquita M, de Freitas CS, et al. The clinically approved antiviral drug sofosbuvir impairs Brazilian zika virus replication [Internet]. *bioRxiv*. 2016. Disponível em: <http://biorxiv.org/lookup/doi/10.1101/061671>
63. Carvalho CAM, Casseb SMM, Gonçalves RB, Silva EVP, Gomes AMO, Vasconcelos PFC. Bovine lactoferrin activity against Chikungunya and Zika viruses. *bioRxiv* [Internet]. 2016. Disponível em: <http://biorxiv.org/lookup/doi/10.1101/071571>
64. Zika Virus [Internet]. National Institute of Allergy and Infectious Diseases. 2016 [acesso em 08 ago 2016]. Disponível em: <https://www.niaid.nih.gov/diseases-conditions/zika-virus>
65. Pinto VL Jr, Luz K, Parreira R, Ferrinho P. [Zika virus: a review to clinicians]. *Acta Médica Port* [Internet]. 2015;28(6):760–5. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26849762>

Como citar este artigo: Barroso SPC, Santos RA, Fonseca GVS, Gregório ML. A epidemia do vírus Zika: desafios clínicos à medicina moderna. Arq Bras Med Naval. 2016 jan/dez;77(1):47-56.



Fonte: Sinan-NET (atualizado em 08/07/2016).
Figura 1 – Taxa de incidência (por 100 mil habitantes) de febre pelo vírus Zika notificados por Unidades da Federação, até a Semana Epidemiológica 27, Brasil, 2016.



Fonte: Sinan-NET (atualizado em 08/07/2016).
Figura 2 – Distribuição acumulada dos casos notificados de microcefalia e/ou alterações do SNC, segundo definições do Protocolo de Vigilância. Círculos de proporção de casos por Unidade da Federação. Brasil, de 08 de novembro de 2015 a 06 de agosto de 2016 (SE 45/2015 - SE 31/2016).