



INSTITUTO SUPERIOR DE CIÊNCIAS DA SAÚDE EGAS MONIZ

MESTRADO INTEGRADO EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

ZIKA: O PARADIGMA ATUAL

Trabalho submetido por
Miguel Alexandre Piedade Silvestre
para a obtenção do grau de Mestre em Ciências Farmacêuticas

novembro de 2017



INSTITUTO SUPERIOR DE CIÊNCIAS DA SAÚDE EGAS MONIZ

MESTRADO INTEGRADO EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

ZIKA: O PARADIGMA ATUAL

Trabalho submetido por
Miguel Alexandre Piedade Silvestre
para a obtenção do grau de Mestre em Ciências Farmacêuticas

Trabalho orientado por
Prof.^a Doutora Perpétua Gomes

novembro de 2017

*Aos meus pais, avós, à restante família e a amigos
que ao longo deste percurso me apoiaram incondicionalmente e lutaram para que
não deixasse de acreditar que iria chegar onde queria.*

“Deus quer, o homem sonha, a obra nasce.”

Fernando Pessoa

Agradecimentos

A presente tese reflete todo o trabalho, dedicação e ainda contou com importantes apoios e incentivos sem os quais não se teria tornado uma realidade e aos quais estarei eternamente grato.

Começo então por agradecer à minha orientadora, Professora Doutora Perpétua Gomes pela sua orientação, por todo o apoio dado, pelo saber transmitido, pela disponibilidade, pelas opiniões e críticas e ainda por todas as palavras de incentivo que foram cruciais para o culminar deste trabalho.

A todo o corpo docente do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, por todos os ensinamentos e conhecimentos transmitidos ao longo destes cinco anos.

Aos meus pais, avós, aos meus afilhados e a toda a família que sempre me apoiou e acreditou que este dia ia chegar ao longo deste percurso que nem sempre foi o mais fácil.

Aos meus grandes amigos Ana, Daniela, Amaro, Fabien, Inês, Joana G., Tânia, Elisabete, Marco, Marcela, Filipa, Carina T., Paula A., André M., Gonçalo A., Catarina Cavaco, Teresa, Inês Ribeiro, Andrea, Milene, Stephanie, Anaisa M., Anaisa N., Carina N., Sónia, Mariana, Su, Tatiana, Nuno S., Nuno M., Carina P., Luís R., Catarina G., Pedro I., Bruno S., Ana V., Inês V. e Herondina por estarem sempre presentes, e que ao longo desta caminhada foram um enorme apoio e incentivo para que nunca deixasse de lutar e acreditar que seria capaz.

A todos os meus amigos e colegas, Samuel, Margarida, Sílvia, Natacha, Mariana, Sara C., Marta F., Maria Silva e Priscila, e dando um especial destaque ao meu grupo, os Julianos, que fazem parte a Vanessa, a Susana, a Bela, a Maria G., e a Joana, agradeço todo o apoio, paciência, aventuras, partilhas, e acima de tudo, uma grande amizade.

A toda a equipa farmacêutica do Hospital Egas Moniz, pelo respeito, amizade e por todos os ensinamentos ao longo de dois meses, que me permitiram enriquecer tanto a nível pessoal como profissional.

A toda a equipa da Farmácia Reis, um agradecimento especial pela integração com carinho, atenção e dedicação, assim como por toda a disponibilidade no decurso do estágio curricular.

Resumo

O Zika é um vírus que faz parte da família *Flaviviridae*, mais especificamente do género *flavivirus*. Este foi descoberto em 1947, no Uganda, na floresta Zika, sendo que em 1952, na Nigéria, ocorreu o primeiro caso de infeção humana.

Perante isto, a sua disseminação perpetuou-se por todo o continente Africano e Asiático. Em 2007 registou-se, pela primeira vez, um surto em larga escala. Porém, em 2013 aquando do surto na Polinésia francesa, foi pela primeira vez descrita a síndrome de Guillain-Barré como uma complicação neurológica nos doentes infetados por Zika. Verificaram-se também surtos nas Ilhas Cook, Nova Caledónia e Ilha da Páscoa, em 2014.

Em 2015, este vírus atingiu o Brasil, ocorrendo milhares de casos de infeção, onde se pôde verificar uma associação entre a microcefalia e as malformações fetais com a infeção por Zika.

Atualmente, este vírus continua a circular provocando novos casos que se reportam a setenta e nove países, por todo o mundo.

O vírus Zika pode propagar-se por duas vias: a vetorial e a não vetorial. Sendo que a primeira se transmite através dos mosquitos do género *Aedes*. A segunda via, corresponde à transmissão por via sexual, via vertical (mãe-filho), por transfusões de sangue e outras possíveis vias, ainda não confirmadas.

No que respeita ao tratamento, não existe ainda um fármaco antiviral aprovado e disponível que seja eficaz contra este vírus, da mesma forma como, face à prevenção, não existe uma vacina disponível. Em contrapartida, existem medidas de prevenção que podem ser tomadas para evitar a sua propagação e transmissão, nomeadamente educação das populações, sexo protegido e controlo vetor.

Palavras Chaves: Zika; microcefalia; síndrome Guillain-Barré; vírus Zika

Abstract

Zika is a member of the *Flaviviridae* virus family, more specific known as a *flavivirus* genus. This virus was first isolated in 1947 in Uganda, near the Victoria Lake. In 1952 occurred the first evidence of human infection in Nigeria, and from this on the virus had been widespread within Africa and Asia.

Only in 2007, there was a first outbreak outside these continents. In 2013 occurred further epidemics in French Polynesia where a case of Guillain-Barré syndrome was described as a neurological complication. The spread of Zika continued to the Cook Islands, New Caledonia and to the Easter Island in 2014. The outbreak in Brazil began in 2015 where millions of cases were reported, cases of microcephaly and fetal malformations occurred and were associated to the Zika infection.

In the present year of 2017, this virus continues to spread and new cases were reported in seventy-nine countries. This virus can be spread via two ways: vector and non-vector. The first, is spread via *Aedes* mosquitoes. And the second, relates through sexual contact, through vertical (mother-to-baby) During pregnancy or at delivery, through blood transfusion and other possible ways that haven't been confirmed yet.

Considering treatment, there's still no antiviral medication that is efficient against this virus. About prevention, there's also no vaccination that provides protection against it. But, there are many actions that can be taken in order to avoid Zika virus's transmission and it's propagation.

Key Words: Zika; microcephaly; Guillain-Barré syndrome; Zika virus

| | |
|--|-----------|
| Índice Geral | |
| Índice de Figuras..... | 6 |
| Índice de Tabelas | 7 |
| Lista de Siglas e Abreviaturas | 8 |
| I. Introdução | 11 |
| II. Desenvolvimento | 13 |
| História..... | 13 |
| Estrutura viral..... | 17 |
| Análise Filogenética..... | 21 |
| Ciclo de replicação viral..... | 23 |
| Família <i>Flaviviridae</i> e género <i>flavivírus</i> | 25 |
| Epidemiologia | 27 |
| Epidemia no Brasil..... | 29 |
| Transmissão Vetorial..... | 33 |
| Transmissão não vetorial..... | 35 |
| Manifestações clínicas..... | 39 |
| Microcefalia | 43 |
| Síndrome de Guillain-Barré | 47 |
| Diagnóstico..... | 49 |
| Tratamento e Gestão de casos | 55 |
| Prevenção | 57 |
| III. Conclusão | 59 |
| IV. Bibliografia..... | 61 |

Índice de Figuras

| | |
|---|----|
| Figura 1 Disseminação do vírus Zika pelo Mundo..... | 13 |
| Figura 2: Estrutura e genoma viral do Zika, onde se pode observar todas a proteínas estruturais e não estruturais do vírus..... | 17 |
| Figura 3: Árvore filogenética com representação das duas linhagens de vírus Zika identificadas que estão em destaque a vermelho (asiático) e verde (africano)..... | 21 |
| Figura 4: Ciclo de replicação viral | 24 |
| Figura 5: Ciclo de transmissão silvático e urbano do vírus ZIKA | 33 |
| Figura 6: Manifestação clínicas associada à infeção por Zika: Edema periarticular..... | 40 |
| Figura 7: Manifestação clínicas associada à infeção por Zika: Congestão conjuntival | 40 |
| Figura 8: Manifestação clínicas associada à infeção por Zika: erupção cutânea | 41 |
| Figura 9: Comparação de um recém-nascido sem microcefalia com dois recém-nascidos com microcefalia moderada a grave que foi contraída durante o período de gestação..... | 43 |
| Figura 10: Algoritmo utilizado para diagnóstico em casos suspeitos de infeção por arbovírus identificados com início dos sintomas há menos de sete dias | 50 |
| Figura 11: Algoritmo utilizado para diagnóstico em casos suspeitos de infeção por arbovírus identificados com início dos sintomas há mais de sete dias | 51 |
| Figura 12: Resumo dos Testes laboratoriais utilizados para o diagnóstico do vírus Zika. | 53 |

Índice de Tabelas

| | |
|---|----|
| Tabela 1: Comparação dos sintomas entre DENV, Zika e CHIKV | 39 |
| Tabela 2: Tabela com lista de países que reportaram casos de microcefalia/malformações associadas à infecção por Zika..... | 45 |
| Tabela 3: Tabela com lista de países que reportaram casos de SGB..... | 48 |

Lista de Siglas e Abreviaturas

ALT - Alanina aminotransferase

AST - Aspartato aminotransferase

AXL - Recetores proteina tirosina quinases

CC - Cultura de células

CDC - *Centers for Disease Control and Prevention*

DEET - NN-dietil-meta-toluamida

DENV - Dengue

DGS - Direção Geral da Saúde

DI , DII, DIII - Domínio

ELISA - *Enzyme-linked immunosorbent assay*

ER - Reticulo endoplasmático

HNPCs - Células progenitoras neurais humanas

ICTV – Comité Internacional de Taxonomia de vírus

IFA - *immunofluorescence antibody assay*

IR3535 - Butilacetilaminopropionato de etila

JEV- Encefalite japonesa

MER - Recetores proteina tirosina quinases

MTase - Metiltransferase

NAT - Teste para ácidos nucleicos

nm- Nanómetro

NS1, NS2A, NS2B, NS3, NS4A, NS4B e NS5 – Proteínas não estruturais

NT – Testes de Neutralização

OMS - Organização Mundial de Saúde

ORF - Região de leitura aberta

PCR - Proteína C-Reativa

Proteína E- Proteína do invólucro viral(E)

Proteína C – Proteína da cápside

Proteína M - Proteína da membrana(M)

Proteína pr – Proteína da pré-membrana (preM)

RdRp - RNA polimerase dependente RNA

RENAC - Registo Nacional de Anomalias Congénitas (RENAC)

RESP - Registo de Eventos de Saúde Pública

RT-PCR - Reação de transcriptase reversa seguida de reação em cadeia da polimerase

SGB - Síndrome de Guillain-Barré

SINASC - Sistema de Informação de Nascidos Vivos

SINAVE - Sistema Nacional de Vigilância Epidemiológica

SLEV - Vírus da encefalite de St. Louis

TBE - Vírus da encefalite transmitida por carrapato

TYRO-3 - Recetores proteína tirosina quinases

UTRs - Regiões do genoma não traduzidas

WNV - Vírus do Oeste do Nilo

WHO – *World Health Organization*

YF - Febre amarela

I. Introdução

O vírus Zika foi descoberto no Uganda em 1947, sendo que a primeira infecção em humanos foi registada apenas em 1956, na Nigéria (Dubaut, Agudelo Higueta, & Quaas, 2017; He, Brasil, Siqueira, Calvet, & Kwatra, 2017).

Embora tenham ocorrido casos isolados do Zika em diferentes regiões a nível mundial, o primeiro grande surto foi registado em 2007 nas ilhas Yap. Em 2013 é verificado um outro surto na Polinésia Francesa e, em 2015, no Brasil (Dubaut *et al.*, 2017; He *et al.*, 2017).

Na última década as atenções voltaram a incidir sob este vírus quando os surtos supramencionados começaram a emergir. Neste sentido, a 1 de Fevereiro de 2016, a Organização Mundial de Saúde (OMS) divulgou a existência de uma relação entre a infecção provocada pelo vírus ZIKA com o surgimento de microcefalias e da síndrome de Guillain-Barré (SGB), o que levou a que se considerasse uma emergência de saúde pública e de preocupação a nível internacional (Dubaut *et al.*, 2017; Rabaan, Bazzi, Al-Ahmed, Al-Ghaith, & Al-Tawfiq, 2017; J. Z. Wang, Guo, & Xu, 2017).

O vírus Zika pode propagar-se por duas vias: a vetorial e a não vetorial. A transmissão vetorial ocorre através do mosquito do género *Aedes*, especificamente, o *Aedes aegypti*. Já a forma não vetorial pode manifestar-se: por transmissão via sexual, via vertical (mãe – filho), por transfusão de sangue, pela saliva, pela urina e pelo aleitamento. Todavia, quanto a estas últimas três possíveis formas de transmissão do Zika, as evidências são ainda muito limitadas (Grischott, Puhan, Hatz, & Schlagenhauf, 2016; Hamer, Wilson, Jean, & Chen, 2017).

Não existindo ainda nenhum meio de tratamento antivírico específico ou uma vacinação que possa ser utilizada como meio idóneo de prevenção, foi necessário, não só desenvolver, mas também implementar medidas de prevenção capazes de evitar a ocorrência de novos casos. Esta necessidade derivou ainda do facto deste vírus ter um modo de propagação rápida e ainda das graves consequências que a sua infecção pode desencadear. (Korzeniewski, Juszczak, & Zwolińska, 2016; A. Wang, Thurmond, Islas, Hui, & Hai, 2017).

O tema escolhido para esta dissertação tem como objetivo a realização de uma revisão bibliográfica, de forma a tomar conhecimento do estado de arte da infecção por vírus Zika.

Assim, a abordagem ao tema inicia-se com uma contextualização histórica da descoberta do vírus Zika, fazendo-se a caracterização a nível taxonómico, estrutural e filogenético. É abordado o mecanismo de replicação viral, a epidemiologia e vias de transmissão, a clínica da infeção por Zika, nomeadamente as manifestações clínicas mais comuns e mais graves, como a microcefalia e a síndrome de Guillain-Barré. É também abordado o tratamento e as medidas de prevenção.

Por fim é destacado o caso da epidemia mais grave da história deste vírus que foi registada no Brasil.

Para a redação desta dissertação, utilizou-se uma metodologia que foi baseada numa pesquisa bibliográfica em bases de dados científicos, tais como o *PubMed*, *B-on* e *Elsevier*.

II. Desenvolvimento

História

O vírus Zika foi identificado pela primeira vez em 1947, na floresta Zika, região de Entebbe no Uganda, pelos investigadores Dick, Kitchen e Hadow (Figura 1). Durante o estudo para o controlo da febre amarela na floresta Zika, o soro utilizado de um macaco *rhesus* sentinela 766, acabou por levar a uma nova descoberta: o vírus Zika. Para o isolamento deste vírus, foi utilizado o soro que se encontrava sob vigilância. (Dick, 1953; Mailles, Stahl, & Bloch, 2017; Newman, Friedrich, & O'Connor, 2017).

O vírus Zika integra a família *Flaviviridae*, pertencendo ao género *flavivirus* e pode ser transmitido através do mosquito *Aedes*, maioritariamente pela espécie *Aedes Mosquitos aegypti*. Ele poderá ainda ser transmitido por via sexual e também por transmissão vertical (Dick, 1953; Mailles *et al.*, 2017; Newman *et al.*, 2017).

Dispersão global do vírus Zika

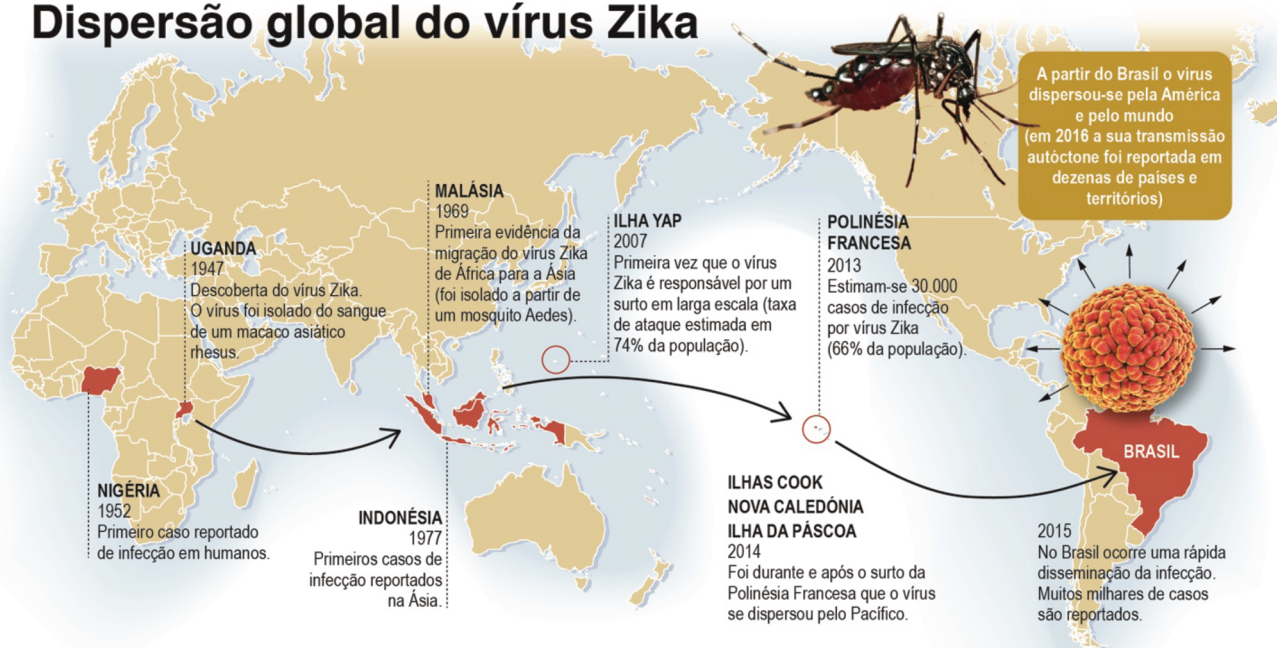


Figura 1 Disseminação do vírus Zika pelo Mundo (adaptado de Brogueira & Miranda, 2017).

Um ano mais tarde, em 1948, a partir do mosquito *Aedes africanus* foi também isolado o vírus, o qual foi designado por estripe E/1 (Brogueira & Miranda, 2017).

No Uganda, na Tanzânia e na Nigéria, em 1952, conseguiu-se isolar o vírus, a partir de soro da espécie humana. É de evidenciar que na altura nada se sabia acerca das manifestações clínicas desta infeção, sendo que o primeiro caso de infeção humana

ocorreu em 1954, na Nigéria, numa criança do sexo feminino, com 10 anos de idade (Armstrong, Hou, & Tang, 2017; Chan, Choi, Yip, Cheng, & Yuen, 2016; MacNamara, 1954; Newman *et al.*, 2017;).

Na Ásia, o Zika emergiu entre as décadas de 60 e 80, mais precisamente no ano de 1966 na Malásia, tendo sido isolado a partir de *Aedes Mosquitos aegypti*. Mais tarde, em 1977, na Indonésia, mais precisamente em Java, viriam a ser relatadas as primeiras infecções humanas no continente asiático (Duong *et al.*, 2017; Kindhauser, Allen, Frank, Santhana, & Dye, 2016; Newman *et al.*, 2017).

No continente africano, na segunda metade do século XX, apenas foram registados e identificados pequenos surtos e casos isolados em humanos (Kindhauser, Allen, Frank, Santhana, & Dye, 2016).

Até ao ano de 2007, historicamente, não existia registo de surtos ou epidemias por este vírus (Duong, Dussart, & Buchy, 2017; Kindhauser *et al.*, 2016; Newman, Friedrich, & O'Connor, 2017).

Na ilha Yap, situada na Micronésia, em 2007, ocorreu o primeiro grande surto de Zika, que numa fase inicial do seu desenvolvimento suspeitou tratar-se de um surto do vírus Dengue (DENV), uma vez que em 1995 e em 2004 se verificou a ocorrência de surtos deste vírus. Historicamente, este surto de Zika foi o maior registado até 2007 (Baud, Gubler, Schaub, Lanteri, & Musso, 2017; Duong *et al.*, 2017; Kindhauser *et al.*, 2016; Newman *et al.*, 2017).

Posteriormente vieram a ser verificados surtos deste vírus em todas as ilhas do Pacífico.

Em 2013, este atingiu a Polinésia Francesa desencadeando uma epidemia (Baud *et al.*, 2017; Duong *et al.*, 2017; Kindhauser *et al.*, 2016; Newman *et al.*, 2017).

Nas Ilhas Cook, Páscoa e na Nova Caledónia no ano de 2014 foi também detetado o vírus do Zika, que se foi disseminando ao longo do Pacífico atingindo posteriormente o continente Americano (Atif, Azeem, Sarwar, & Bashir, 2016; Chan, Choi, Yip, Cheng, & Yuen, 2016; Torres, Murillo, & Bofill, 2016).

No entanto, em 2015, o Zika foi declarado como uma epidemia e um problema de saúde pública à escala global. Uma das hipóteses justificativas para esta epidemia está relacionada com a Copa das Confederações e outros eventos desportivos que tiveram lugar no Brasil. No entanto, esta não passa de uma hipótese isto porque os dados existentes não são definitivos e as análises filogenéticas retrospectivas insinuam que provavelmente o Zika foi inserido no nordeste brasileiro aquando do decorrer dos já

referidos, eventos desportivos. É também admitida a possibilidade deste vírus ter sido transmitido por jogadores ou adeptos, o que levou a que houvesse uma dissipação do vírus por toda a região do norte do Brasil (Atif *et al.*, 2016; Barouch, Thomas, & Michael, 2017; Chan *et al.*, 2016; Newman *et al.*, 2017).

Estrutura viral

O Zika é um vírus com um diâmetro de 50 nm, que contém um genoma de RNA de cadeia simples com sentido positivo e que está envolvido por um invólucro icosaédrico lipídico. Este genoma possui uma única estrutura de leitura aberta (ORF, do inglês *open reading frames*) que codifica uma poliproteína com mais de 3423 resíduos de aminoácidos. Esta poliproteína, que posteriormente irá ser traduzida, sofre uma clivagem pós-tradução, com a intervenção de proteínas virais. Quando ocorre a clivagem pós-tradução, irão ser originadas 10 proteínas que se dividem em três proteínas estruturais (C, E e preM ou M), localizadas na cápside, e a mais outras sete proteínas não estruturais (NS1, NS2A, NS2B, NS3, NS4A, NS4B e NS5) que estão envolvidas na replicação do vírus como representado na figura 2.

O Zika comporta duas regiões do genoma que não são traduzidas (UTRs, do inglês *untranslated region*) nas extremidades 5' e 3' dos nucleótidos 107 e 429 respectivamente (Baez *et al.*, 2017; Barzon, Trevisan, Sinigaglia, Lavezzo, & Palù, 2016; Gabaglia, 2017; Marcondes *et al.*, 2015; Ming, Tang, & Song, 2016; Saw, Pan, Subramanian Manimekalai, & Grüber, 2017; Sirohi *et al.*, 2016).

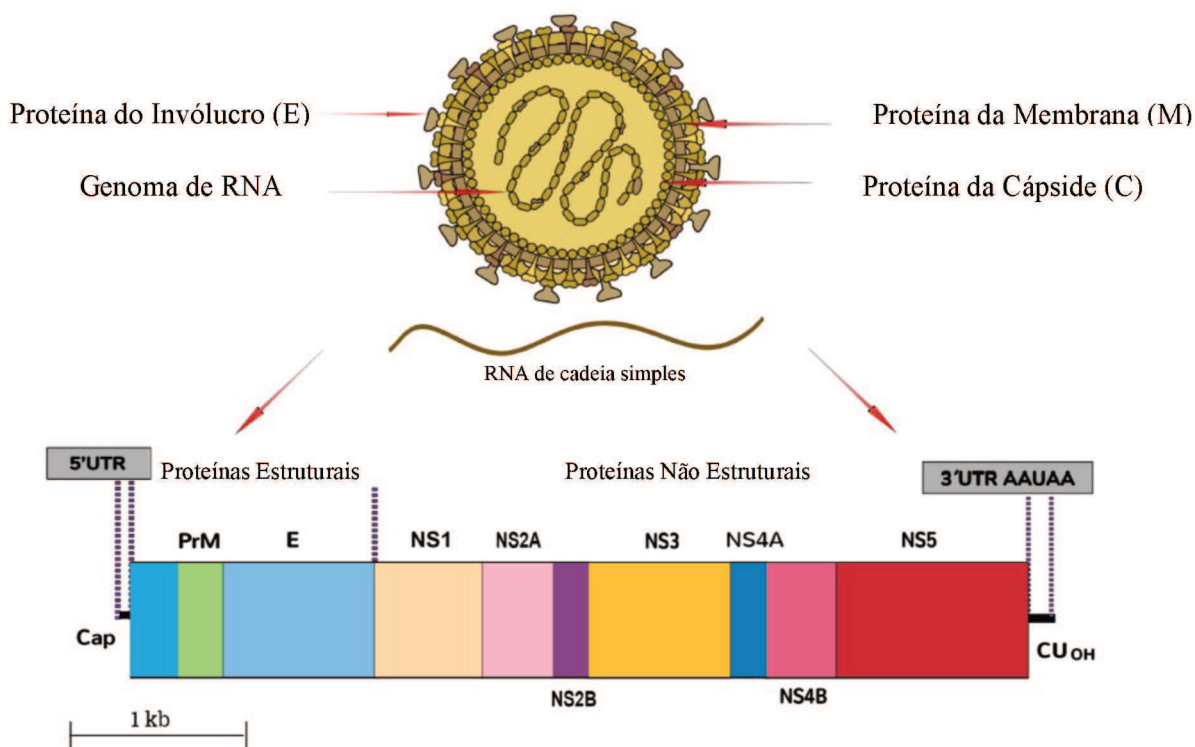


Figura 2: Estrutura e genoma viral do Zika, onde se pode observar todas a proteínas estruturais e não estruturais do vírus (adaptado Rather, Lone, Bajpai, Paek, & Lim, 2017).

O invólucro engloba uma membrana lipídica, que é constituída por 180 cópias de proteínas do invólucro viral(E) (~500 aminoácidos), proteínas da membrana(M) (~75 aminoácidos) ou da pré-membrana (preM) (~165 aminoácidos). Este vírus apresenta uma característica que o diferencia dos restantes *flavivirus*, dado que possui cerca de 10 aminoácidos que envolvem o local onde ocorre a glicosilação, Asn¹⁵⁴. Este local também é utilizado como local de ligação do vírus às células hospedeiras (Gabaglia, 2017; Ming *et al.*, 2016; Relich & Loeffelholz, 2017; Singh *et al.*, 2016a; Sirohi *et al.*, 2016).

A proteína C, dimérica, faz parte da constituição da cápside viral que se irá ligar ao genoma viral para formar uma nucleocápside, que se encontra emersa no invólucro lipídico (Ming *et al.*, 2016; Yun & Lee, 2017).

O principal papel da proteína E prende-se com a sua participação na replicação viral e no processo de ligação e fusão às células do hospedeiro, sendo por isso a proteína de superfície mais abundante do vírus Zika. Esta é formada por três domínios (DI,DII,DIII), em que o primeiro está envolvido na organização da estrutura do invólucro, enquanto que os outros dois domínios participam, por esta ordem, no contato entre monómeros e na ligação ao recetor (Gabaglia, 2017; Ming *et al.*, 2016; Ye *et al.*, 2016).

A proteína M surge por clivagem do domínio pr da proteína M. Este processo é mediado, pela intervenção das proteases furina, da proteína prM, que irão por sua vez dar origem à proteína M na superfície dos virões, que estão num estadio de maturação mais avançado. É de salientar que a prM tem como função evitar agregação prematura da proteína E. As duas proteínas supramencionadas desempenham funções imunogénicas. (Baez *et al.*, 2017; Barzon *et al.*, 2016; Ming *et al.*, 2016; Singh *et al.*, 2016b)

Por outro lado, temos a proteína NS1, que é crucial ao processo de replicação viral e controla ainda as respostas imunes inatas. É de referir que esta promove a interação das proteínas prM e E durante o processo de maturação do vírus (Baez *et al.*, 2017; Barzon *et al.*, 2016).

De seguida surge então a proteína NS2B que funciona como co-factor da NS3, formando uma protease NS2B-NS3 que se revela fundamental no processo de replicação viral. Face às proteínas não estruturais NS2A, NS4A e NS4B ainda não se conhecem plenamente todas as suas funções, à exceção daquelas que fazem parte do complexo de replicação viral na membrana do reticulo endoplasmático (ER). (Aguilera-

Pesantes & Méndez, 2017; Baez *et al.*, 2017; Cox, Stanton, & Schinazi, 2015; Munjal *et al.*, 2017).

A proteína NS3 é um elemento necessário à replicação viral, que apresenta domínios de helicase e de protease. Consequentemente, estes domínios são responsáveis pelas clivagens da poliproteína viral, que requer a ligação do co-factor NS2B. (Baez *et al.*, 2017; Muller & Young, 2013; Munjal *et al.*, 2017).

Das proteínas não estruturais destaca-se a NS5, que é uma proteína essencial à replicação viral e é composta por uma extremidade metiltransferase (MTase) N-terminal, responsável pelo *capping* na extremidade 5' do genoma e a metilação. Tem ainda outra extremidade, uma RNA polimerase dependente RNA C-terminal (RdRp), que desempenha a função de síntese do RNA viral (Barzon *et al.*, 2016; Coutard *et al.*, 2017; Gabaglia, 2017; Hercik, Brynda, Nencka, & Boura, 2017; Singh *et al.*, 2016a).

Análise Filogenética

O Zika é um vírus que filogeneticamente se correlaciona com outros que também são transmitidos através de mosquitos, tais como o DENV, o vírus do West Nile (WNV), a encefalite japonesa (JEV) e a febre amarela (YF) (Hamel *et al.*, 2016).

A partir da árvore filogenética (Figura 3) podemos perceber que o Zika é um vírus que está profundamente ligado ao vírus Spondweni, fazendo parte do mesmo serogrupo. Como se pode observar na figura 3, o Zika está intimamente ligado aos quatro serotipos de DENV (Haddow & Woodall, 2016).

É importante salientar que o Zika tem duas linhagens principais: a Africana e a Asiática. A primeira inclui estirpes isoladas na África Central e Ocidental, enquanto que a segunda inclui estirpes isoladas no Sudeste Asiático, mais concretamente na região do Pacífico e em todo o continente Americano. (Barzon *et al.*, 2016).

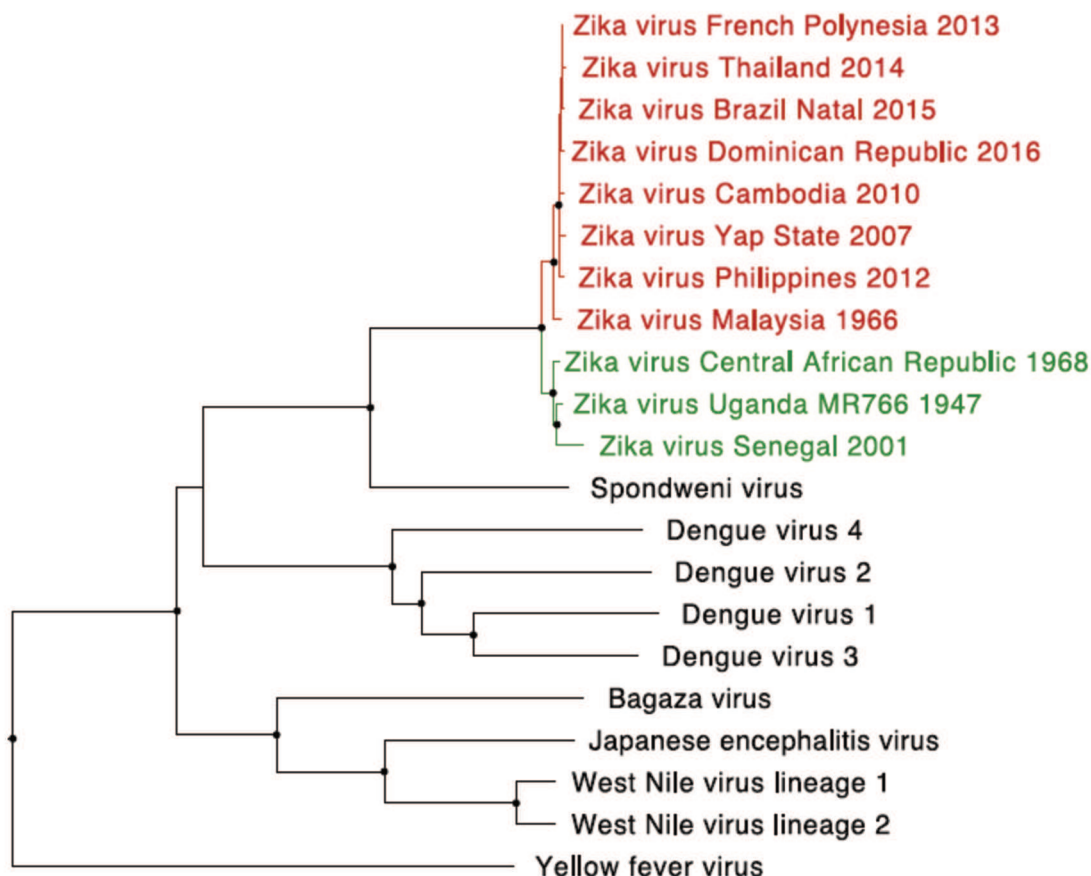


Figura 3: Árvore filogenética com representação das duas linhagens de vírus Zika identificadas que estão em destaque a vermelho (asiático) e verde (africano) (Barzon, Trevisan, Sinigaglia, Lavezzo, & Palù, 2016).

Portanto, quando este vírus emergiu no Brasil, recorreu-se a análises filogenéticas para se determinar a sua linhagem e, desta forma, as estirpes analisadas pertenciam à linhagem Asiática (Didier Musso, 2015; Newman *et al.*, 2017; Saiz *et al.*, 2016).

É ainda de evidenciar que existem estudos filogenéticos que apontam que a estirpe brasileira tem uma estreita ligação com a epidemia verificada na Polinésia Francesa e que foi derivado do surto da Ilha Yap, pertencendo todos à linhagem asiática. (Armstrong, Hou, & Tang, 2017)

Ciclo de replicação viral

Representado na figura 4, o ciclo replicativo inicia-se com a ligação das partículas virais aos recetores da membrana citoplasmática da célula hospedeira. Para tal, é necessário que ocorra uma interação das proteínas do invólucro viral (E) com os recetores celulares das células hospedeiras. Destes recetores fazem parte, moléculas de adesão intercelulares específicas, tais como, as não integrinas (3-grabbing non-integrin), imunoglobulinas transmembranares, a mucina e as famílias Tyro-3, AXL e Mer (Perera, Khaliq, & Kuhn, 2008; Rather, Lone, Bajpai, Paek, & Lim, 2017; Relich & Loeffelholz, 2017; Simmonds *et al.*, 2017).

De seguida, numa segunda fase, as partículas virais são internalizadas, através da micropinocitose, em vesículas revestidas por clatrina, dando origem ao endossoma. Após a entrada destas, ocorre a perda da nucleocápside que é libertada para o citoplasma, em consequência da fusão do invólucro viral com a membrana endossomal, mediada por uma diminuição do pH e pela proteína do invólucro viral (E) (Rather *et al.*, 2017; Relich & Loeffelholz, 2017).

O genoma viral é libertado para o citoplasma do hospedeiro, onde irá ocorrer o processo de tradução. Inicialmente será traduzido numa única molécula, uma poliproteína, que posteriormente irá sofrer clivagem mediada por proteases virais e celulares, dando origem a três proteínas estruturais (C, E e preM ou M) e sete não estruturais (NS1, NS2A, NS2B, NS3, NS4A, NS4B e NS5) (Perera *et al.*, 2008; Relich & Loeffelholz, 2017)

O RNA viral sintetizado, irá ser continuamente replicado pelas proteínas não estruturais, em locais que estão intimamente ligados com a membrana celular. Por outro lado, este RNA viral juntamente com as proteínas da cápside irão ser envolvidos pelas proteínas prM e E para formar o vírus imaturo, sendo que este processo ocorre no interior do retículo endoplasmático. (Buckley & Gould, 1988; Perera *et al.*, 2008)

Posteriormente, as partículas virais imaturas irão ser transportadas para o complexo de Golgi onde sofrerão um processo de maturação que ocorre a um pH baixo no trans-golgi. Durante esta fase surgem mudanças conformacionais, sendo a primeira a nível das proteínas virais tais como a clivagem, mediada pela furina, da proteína prM em M. Outra mudança que ocorre durante este processo é a exibição do domínio de fusão da proteína E que irá ligar-se aos recetores da célula hospedeira quando for libertado. (Perera *et al.*, 2008; Relich & Loeffelholz, 2017; Yun & Lee, 2017)

O processo termina quando da libertação do conteúdo viral das vesículas para o exterior, através de exocitose, levando à fusão destas com a membrana citoplasmática. (Relich & Loeffelholz, 2017; Yun & Lee, 2017)

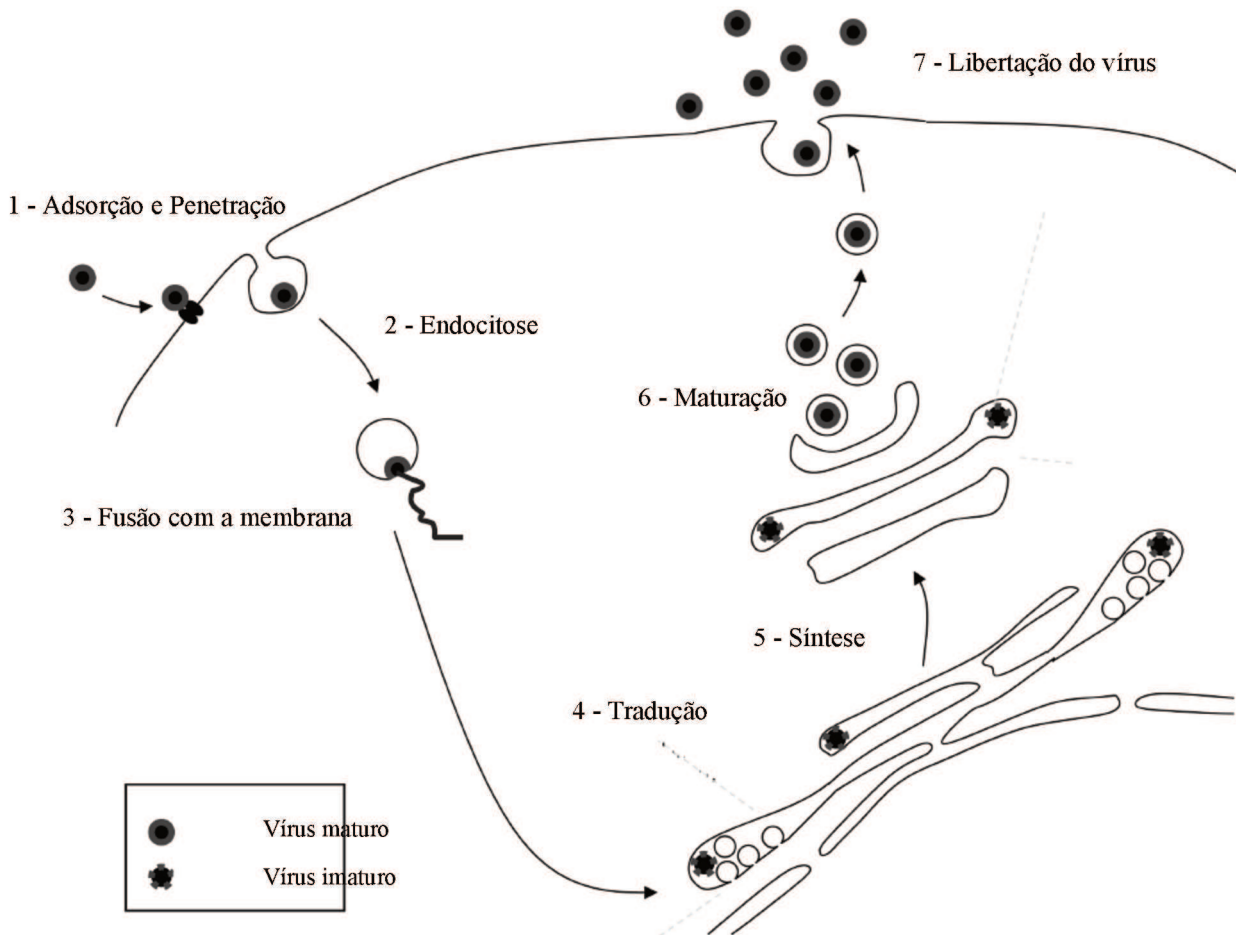


Figura 4: Ciclo de replicação viral (adaptado de Saiz *et al.*, 2016).

Família *Flaviviridae* e género *flavivírus*

De acordo com o Comité Internacional da Taxionomia do Vírus (ICTV, do inglês *International Committee on Taxonomy of Viruses*), os vírus que fazem parte família *Flaviviridae* caracterizam-se por ter uma cadeia simples de RNA com polaridade positivo e ainda por possuírem um invólucro. São vírus que se replicam a nível do citoplasma e têm um genoma com um tamanho aproximadamente de 9,0-13,0 kb (Paul & Bartenschlager, 2015; Simmonds *et al.*, 2017).

Esta família poderá ainda ser dividida em quatro géneros distintos, a saber: *Flavivirus*, *Hepacivirus*, *Pegivirus* e *Pestivirus*. No entanto, esta divisão dá um lugar de destaque ao género *Flavivirus*, dado que a este pertence o vírus Zika (Wu, Liu, Gong, & Gong, 2015).

Os vírus deste género são transmitidos por artrópodes, surgindo assim a designação de arbovírus, resultante da contração *arthropod-borne virus*. Todos os vírus que são transmitidos por artrópodes pertencem ao grupo dos arbovírus. É de referir que alguns destes vírus apresentam altas taxas de mortalidade e morbilidade a nível mundial (Bavia, Mosimann, Aoki, & Duarte dos Santos, 2016; Didier Musso, 2015; Simmonds *et al.*, 2017).

Dos géneros supramencionados, merece lugar de destaque o género *flavivírus*, que é constituído por mais de 53 espécies de vírus, transmitidos por vetores artrópodes, tais como mosquitos ou carrapatos. No que respeita aos hospedeiros, podem existir vertebrados ou invertebrados. Assim, consideram-se como primeiros e principais hospedeiros, os mamíferos e os pássaros. Estes podem apresentar sintomatologia, que pode passar por febres hemorrágicas, infeções graves e/ou fatais e doenças neurológicas. Porém, a infeção pode ser simplesmente assintomática. (Conde, Silva, Barbosa, & Mohana-Borges, 2017; Simmonds *et al.*, 2017; Singh *et al.*, 2016a)

O destaque de que este género é merecedor deve-se ao facto de ele ser o maior dentro do seu género, incluindo vírus importantes como a DENV, o vírus do Nilo Ocidental (WNV), o Zika, o vírus da encefalite japonesa (JEV), o vírus da febre amarela (YFV), o vírus da encefalite de St. Louis (SLEV) e o vírus da encefalite transmitida por carrapato (TBE) (Conde *et al.*, 2017; Lu & Gong, 2017).

Epidemiologia

Como supramencionado, o primeiro grande surto associado ao vírus Zika, ocorreu na Ilha Yap, no Sul do Pacífico, no ano de 2007. Segundo os dados existentes foram identificados 185 casos de suspeita de vírus Zika, no entanto apenas 49 casos foram confirmados. A nível populacional a taxa de seropositividade estimada foi de 73%, o que representa mais de metade da população afetada (Baud *et al.*, 2017; Duong *et al.*, 2017; Lanciotti *et al.*, 2008; Newman *et al.*, 2017).

Anteriormente a este evento, apenas foram detetados 16 casos de infeção por este vírus em todo o mundo (Kindhauser *et al.*, 2016).

Por conseguinte, em 2013, o Zika causou uma epidemia na Polinésia Francesa que afetou cerca de 30 000 habitantes (aproximadamente 11,5% da população) e houve pela primeira vez uma associação da infeção pelo vírus Zika ao Síndrome de Guillain-Barré como uma complicação neurológica (Baud *et al.*, 2017; Brogueira & Miranda, 2017; Duong *et al.*, 2017; D. Musso, Nilles, & Cao-Lormeau, 2014; Newman *et al.*, 2017).

Este surto levou a uma conseqüente disseminação para outras ilhas do Pacífico tais como as Ilhas Cook, a Ilha de Páscoa (Chile), as Fiji, a Nova Caledónia, Samoa, as Ilhas Salomão e Vanuatu, tendo esta propagação ocorrido entre os anos de 2013 e 2014 (World Health Organization (WHO), 2016d).

Em 2015, o Zika surge no Brasil, mais concretamente no Estado do Rio Grande do Norte onde foram registados os primeiros casos de transmissão autóctone. Foi, então, nesta altura declarada como uma epidemia e um problema de saúde pública com interesse à escala global. Uma das possíveis hipóteses para o surgimento desta epidemia está relacionada com os vários eventos desportivos que ocorreram no Brasil, tais como o Mundial de Futebol, que teve lugar no ano de 2013, e o campeonato Mundial de Canoas no verão de 2014. Porém esta não passa de uma mera hipótese, no entanto, há que ter em conta que embora os dados existentes não se revelam definitivos as análises filogenéticas retrospectivas insinuam que provavelmente o Zika foi inserido no nordeste brasileiro ao mesmo tempo que a prova ocorreu, existindo a possibilidade de ter sido transmitida por jogadores ou adeptos asiáticos. Efetivamente houve uma dissipação do vírus por toda a região do norte do Brasil que rapidamente afetou todo o país (Atif *et al.*, 2016; Barouch *et al.*, 2017; Brogueira & Miranda, 2017; Chan *et al.*, 2016; Heukelbach, Alencar, Kelvin, de Oliveira, & de Góes Cavalcanti, 2016; Didier Musso & Gubler,

2016; Newman *et al.*, 2017).

Nesse mesmo ano, isto é, em 2015, a infecção por Zika veio a surgir também na ilha de Cabo Verde. Uma possível tese para a migração deste vírus para o continente Africano prende-se com o facto de existir uma enorme massa de turismo, nomeadamente cidadãos brasileiros (Brogueira & Miranda, 2017).

No ano de 2016, setenta e dois países em todo o mundo notificaram casos de infecção deste vírus, destacando-se o continente Americano onde foram observados cerca de 500.000 casos autóctones, sendo que, na realidade, o número de infeções estimadas seria aproximadamente de vários milhões. Também nesta zona, ocorreram cerca de 2000 episódios de microcefalia e/ou malformação do sistema nervoso central, que se traduzem em indicativos de infecção congénita por Zika ou uma associação potencial à infecção por Zika (Duong *et al.*, 2017; World Health Organization (WHO), 2016b).

No decorrer do presente ano (2017), a WHO (do inglês, *World Health Organization*) elaborou um relatório dando conta do panorama atual e, nesse contexto, verificou-se que existe a circulação do vírus em setenta e nove países do mundo (World Health Organization (WHO), 2017).

Epidemia no Brasil

Até Novembro de 2015, o vírus Zika era muito pouco conhecido, no entanto o mesmo veio a emergir, provocando uma grande epidemia no Brasil. Pensa-se que este terá sido introduzido entre o final de 2014 e início de 2015 (Baud *et al.*, 2017; Brito & Cordeiro, 2016).

A transmissão autóctone do vírus foi confirmada em Maio de 2015, no entanto, desde de Fevereiro de 2015 que foram referidos casos. Os dados estimados pelo Ministério da Saúde Brasileira determinaram que existiam entre 0,5 milhões -1,5 milhões de pessoas infetadas durante o ano de 2015 .Tornando-se, assim, numa grande preocupação e problema a nível de saúde pública no Brasil. (European Centre for Disease Prevention and Control, 2016b).

Os casos registados, apresentavam como sintomas e/ou sinais clínicos o exantema maculopapular, prurido, febre baixa ou mesmo ausência de febre, cefaleia (nalguns casos), hiperemia conjuntival não pruriginosa e não purulenta, dor e edema nos punhos e tornozelos (Brito & Cordeiro, 2016; European Centre for Disease Prevention and Control, 2016b; Relich & Loeffelholz, 2017).

Assim sendo, nesta sequência, foi necessário definir critérios para se proceder à diferenciação dos casos prováveis de casos confirmados (Falcao *et al.*, 2016).

Desta forma, para se considerar um caso provável de Zika os doentes teriam que apresentar um exantema maculopapular pruriginoso acompanhado por, pelo menos, dois ou mais sintomas e/ou sinais. Destes incluíram-se a febre, a hiperemia conjuntival sem secreções e prurido, a poliartralgia e o edema periarticular (Falcao *et al.*, 2016).

Por outro lado, os casos confirmados de Zika eram validados através de testes como o isolamento do vírus, a deteção de RNA viral através de RT-PCR e o teste serológico de IgM (em zonas onde existe a co-circulação de dengue, existe uma alta probabilidade de reações cruzadas originando os falsos positivos). Destes três testes, pelo menos um tinha que se revelar positivo para que se tratasse de um caso confirmado (Falcao *et al.*, 2016).

Desde do início de 2016 até à semana epidemiológica 52 foram registados um total de 215 319 casos prováveis de Zika, dos quais foram confirmados 130 701. Verificou-se que a taxa de incidência de casos prováveis em todo o país foi de 105,3, enquanto que a taxa de incidência os confirmados foram de 60,7 casos por cada 100 mil

habitantes (European Centre for Disease Prevention and Control, 2016b; Secretaria de Vigilância em Saúde – Ministério da Saúde, 2017b).

A maior taxa registada foi no Centro-Oeste do Brasil com 222,0 casos/100 mil habitantes, sendo que os Estados de Mato Grosso (671,0 casos/ 100 mil habitantes), Rio de Janeiro (414,2 casos/ 100 mil habitantes) e Bahia (340,5 casos/ 100 mil habitantes) foram bastante assolados por este vírus (European Centre for Disease Prevention and Control, 2016b; Secretaria de Vigilância em Saúde – Ministério da Saúde, 2017b).

É de registar que se confirmou laboratorialmente a ocorrência de oito óbitos devido a este vírus (European Centre for Disease Prevention and Control, 2016b; Secretaria de Vigilância em Saúde – Ministério da Saúde, 2017b).

No presente ano de 2017, foram registados 15 586 casos prováveis de Zika, o que se traduz numa taxa de incidência de casos prováveis de 7,6 casos/ 100 mil habitantes, sendo que de todos estes, apenas 6679 foram confirmados, o que representa uma incidência de 42,9 casos/ 100 mil habitantes. As maiores taxas de incidências por regiões verificam-se no Centro-Oeste (35,9 casos/ 100 mil habitantes), como um ano antes e também no Norte (13,9 casos/ 100 mil habitantes) do Brasil (Secretaria de Vigilância em Saúde – Ministério da Saúde, 2017a, 2017b).

Os estados em que as taxas de incidência sobressaltam face outros, são os Estados de Tocantins (62,0 casos/100 mil habitantes), Mato Grosso (59,4 casos/100 mil habitantes) e Goiás (53,3 casos/100 mil habitantes) (Secretaria de Vigilância em Saúde – Ministério da Saúde, 2017a, 2017b).

Assim, verifica-se que perante os números anteriormente mencionados no ano de 2017, o número de casos prováveis/confirmados tem vindo a diminuir face a 2016 (Secretaria de Vigilância em Saúde – Ministério da Saúde, 2017a).

Durante a epidemia de Zika no Brasil, foram ainda relatados vários casos de microcefalia, que estão ligados a uma infeção por este vírus durante o período de gestação. No entanto, o mecanismo da microcefalia relacionada com o vírus Zika não é totalmente claro (Secretaria de Vigilância em Saúde – Ministério da Saúde, 2017c).

Entre as semanas epidemiológicas 45 de 2015 e a semana 28 de 2017 (08/11/2015 a 19/07/2017), foram notificados 14 258 casos suspeitos de alterações no crescimento e desenvolvimento, que muito provavelmente estarão relacionados com Zika. Destes casos, apenas 2869 foram considerados confirmados (Secretaria de Vigilância em Saúde – Ministério da Saúde, 2017c).

Apesar dos dados epidemiológicos serem escassos no que diz respeito ao Síndrome de Guillain-Barré, existe registo de casos no Brasil. Porém, na bibliografia consultada não foi possível obter o registo do número de casos confirmados, de casos suspeitos e de taxas de incidência (World Health Organization (WHO), 2016a).

Durante esta epidemia no Brasil, foi descrito pela primeira vez um caso provável de infeção por transfusão sanguínea. Para além deste, ocorreram também outras formas de infeção, através do contacto sexual e via vertical (mãe-filho). Durante este período foi ainda encontrado laboratorialmente RNA do vírus na saliva e na urina (Atif *et al.*, 2016; Baud *et al.*, 2017; Brito & Cordeiro, 2016; Plourde & Bloch, 2016; Possas *et al.*, 2017; Relich & Loeffelholz, 2017).

Por fim, a linhagem do vírus isolado a nível laboratorial, demonstrou ser da linhagem asiática, tal como a isolada na Polinésia Francesa durante a epidemia que ocorreu entre 2013 a 2014. Neste sentido, pensa-se que o Zika terá sido introduzido em eventos realizados a nível mundial, que desencadearam, evidentemente, a circulação de cidadãos do mundo inteiro (Possas, 2016).

Transmissão Vetorial

O vírus Zika, tal como outros vírus deste género, é transmitido por duas vias possíveis: a via vetorial e a via não vetorial (Brogueira & Miranda, 2017; Hayes, 2009; Plourde & Bloch, 2016; Singh *et al.*, 2016b).

A via predominante é a vetorial, através da qual ocorre a picada de um artrópode, nomeadamente o mosquito (Brogueira & Miranda, 2017; Hayes, 2009; Plourde & Bloch, 2016; Singh *et al.*, 2016b).

O vírus mantém-se cativo através de dois ciclos: o silvático e o urbano (Figura 5). Como se representa a Figura 5, no ciclo silvático o vírus circula apenas entre os primatas não humanos (principais reservatórios) e os mosquitos. Já no ciclo urbano, o vírus circula entre os mosquitos e os humanos (Brogueira & Miranda, 2017; Singh *et al.*, 2016b; Vasilakis & Weaver, 2017).

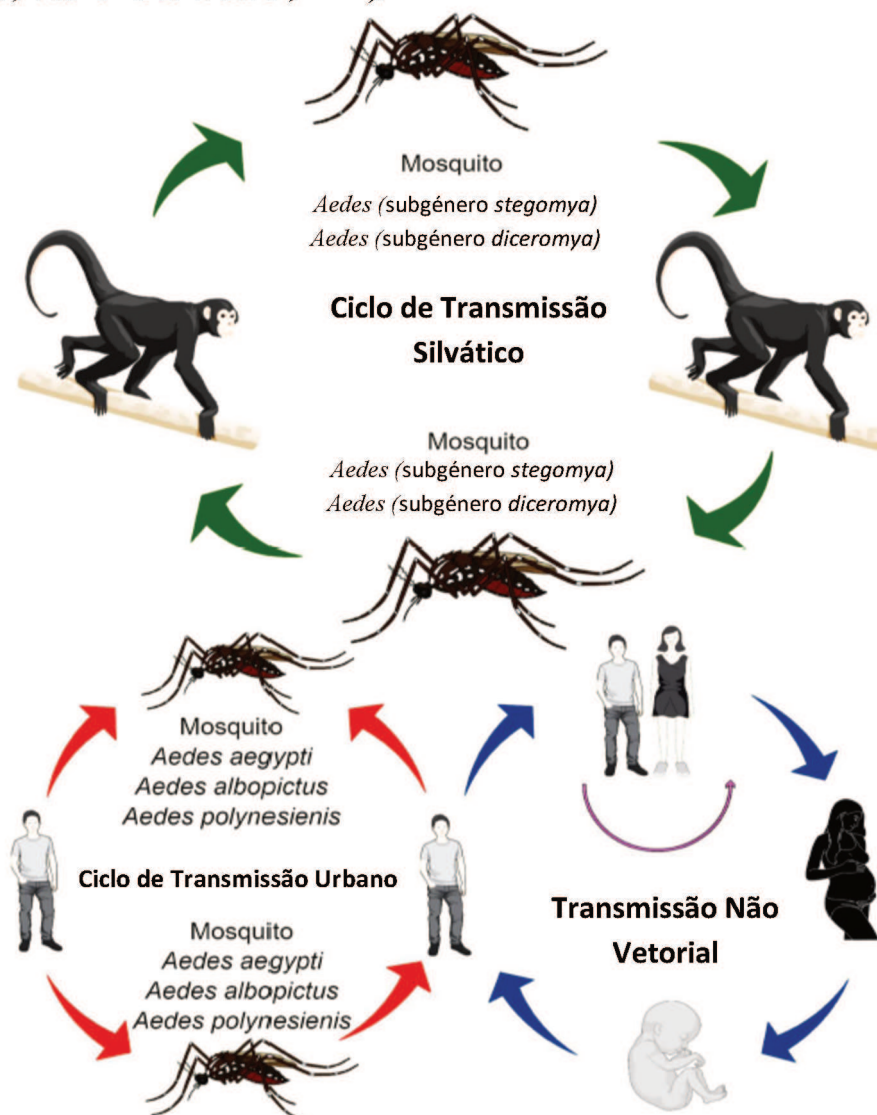


Figura 5: Ciclo de transmissão silvático e urbano do vírus ZIKA (adaptado Rather, Lone, Bajpai, Paek, & Lim, 2017).

A transmissão do vírus Zika nos dois ciclos acontece pela ação de um vetor, mais precisamente através do mosquito *Aedes*. Sendo que a espécie mais associada à transmissão deste vírus é *Aedes aegypti*, no entanto existem mais espécies que estão associadas à sua transmissão: *A. albopictus*, *A. africanus*, *A. luteocephalus*, *A. vitattus*, *A. furcifer*, *A. hensilii*, *A. apicoargenteus*, *A. polynesiensis*, *A. dalzieli*, *A. hirsutus*, *A. metallicus*, *A. taylori*, *A. unilineatus*, *A. apicoargenteus*, *Anopheles coustani*, *Culex perfuscus*, and *Mansonia uniformis* (Fauci & Morens, 2016; Heukelbach *et al.*, 2016; L. R. Petersen, Jamieson, Powers, & Honein, 2016; Plourde & Bloch, 2016; Singh *et al.*, 2016b).

Para que o ciclo de transmissão se mantenha ativo o principal vetor responsável é o mosquito, nomeadamente a fêmea, tendo em conta o facto desta ter um tempo médio de vida entre um a dois meses, enquanto que o macho tem apenas dez dias de vida (Brogueira & Miranda, 2017; Chang, Ortiz, Ansari, & Gershwin, 2016; Fauci & Morens, 2016; E. Petersen *et al.*, 2016; Singh *et al.*, 2016b).

Este é um género de mosquito que ao longo de milhares de anos foi obrigado a adaptar-se ao ambiente doméstico para se reproduzir. Nessa medida, começaram por depositar os ovos em reservatórios de água estagnada. Numa segunda fase, para conseguirem sobreviver, começaram a alimentar-se do sangue humano através da picada em mais que um indivíduo. Este mecanismo permitiu que não só este vírus, mas também outros, se adaptassem de modo a conseguir infetar o Homem

Por norma, a altura mais propensa para ocorrerem estas picadas é durante o dia, quer dentro, quer fora das habitações (Brogueira & Miranda, 2017; Chang *et al.*, 2016; Fauci & Morens, 2016; E. Petersen *et al.*, 2016; Singh *et al.*, 2016b).

Este vírus tem uma alta capacidade de se espalhar mundialmente uma vez que existe uma ampla distribuição de mosquitos do género *Aedes* um pouco por todo o mundo (Brogueira & Miranda, 2017; Singh *et al.*, 2016b).

Os mosquitos *Aedes*, para além de serem responsáveis pela transmissão de Zika, também estão envolvidos na transmissão de outros vírus como DENV e *Chikungunya* (CHIKV). O género *Aedes aegypti* é o responsável pela epidemia ocorrida no Brasil. Nas ilhas Yap, o vetor responsável pela transmissão foi *A. hensilii*, enquanto que na Polinésia francesa o vetor responsável foi o *A. polynesiensis* (Hayes, 2009; Heukelbach *et al.*, 2016; E. Petersen *et al.*, 2016; Rather *et al.*, 2017; Singh *et al.*, 2016b).

Transmissão não vetorial

Para além da via vetorial, já referida anteriormente, o vírus Zika é também transmitido por via não vetorial. O vírus pode ser transmitido por diferentes formas, nomeadamente: a sexual, a vertical (mãe-filho), por transfusões de sangue e outras vias possíveis ainda não totalmente confirmadas (Plourde & Bloch, 2016).

A nível sexual, existe alguma evidência de casos em que o vírus foi transmitido através relações sem proteção. Verificando-se, desta forma, que o vírus pode ser transmitido de homem para mulher, de homem para homem e ainda de mulher para homem (Hamer, Wilson, Jean, & Chen, 2017).

O primeiro caso descrito de transmissão por via sexual (sexo oral, anal e vaginal desprotegido) ocorreu no ano de 2008, no Colorado (Estados Unidos da América), quando um cientista que vivia e trabalhava na vila Bandafassi, no Senegal, regressou a casa e se apresentava assintomático. Alguns dias após a sua chegada, o mesmo começou a desenvolver sintomatologia que se caracterizava por erupções cutâneas, artralguas, prostatite e hematospermia. Nesta mesma altura, a sua esposa desenvolveu sintomas característicos de Zika, e confirmou-se que não tinha viajado para fora dos Estados Unidos num período recente. No entanto, a mesma refere que havia consumado o ato sexual com o seu parceiro no dia da chegada do mesmo. Assim sendo, presume-se que a forma pela qual esta mulher contraiu a infeção foi através da via sexual, provavelmente através do esperma, tendo em conta a falta de proteção durante o ato sexual consumado (Chang *et al.*, 2016; Hamer *et al.*, 2017; Didier Musso & Gubler, 2016; Passi, Sharma, Dutta, & Ahmed, 2017; Relich & Loeffelholz, 2017).

Perante este quadro sintomático, realizaram-se testes serológicos que vieram confirmar o diagnóstico de Zika em ambos os pacientes, não tendo sido, porém, realizados testes que demonstrassem a presença deste vírus no esperma (Chang *et al.*, 2016; Hamer *et al.*, 2017; Didier Musso & Gubler, 2016; Passi *et al.*, 2017; Relich & Loeffelholz, 2017).

Face à transmissão entre parceiros do mesmo sexo, existe, pelo menos, um caso relatado de transmissão entre homem-homem, nomeadamente pela via anal. Verificou-se que um dos parceiros tinha histórico de viagens frequentes para zonas endémicas, mais concretamente para a América Central e do Sul. Sendo que o outro não realizou viagens recentes para fora dos Estados Unidos da América. Dois dias após a chegada da viagem do parceiro que mais efetuava saídas para zonas endémicas, o mesmo começou

a desenvolver sintomatologia de Zika. Após a sua chegada e ainda antes de começar a apresentar sintomatologia, este e o seu parceiro tiveram relações sexuais desprotegidas. Ao fim de sete dias, o parceiro que não viajou recentemente, desenvolveu sintomatologia de Zika, sendo confirmada a infeção a partir da análise do soro utilizando técnicas de RT-PCR (Deckard *et al.*, 2016; Smith, Beckham, Tyler, & Pastula, 2016).

Até à data, apenas foi descrito um caso em que a transmissão do vírus Zika ocorreu através de uma mulher infetada para um homem são, pela via sexual desprotegida. Tal situação ocorreu quando uma jovem com cerca de 20 anos regressou de uma viagem a uma zona endémica de Zika, apresentando inicialmente dores de cabeça e cólicas abdominais. Embora se encontrasse em pleno período menstrual, esta jovem envolveu-se sexualmente com o seu parceiro e este, após seis dias, apresentou sintomas de febre, erupção cutânea maculopapular, dor nas articulações e conjuntivite. No seu historial, este indivíduo com quem a jovem de 20 anos se envolveu sexualmente, não havia realizado viagens recentes para zonas endémicas de Zika (Ali, Wahid, Rafique, & Idrees, 2017; Davidson, Slavinski, Komoto, Rakeman, & Weiss, 2016; Jimenez, Shaz, & Bloch, 2017; Relich & Loeffelholz, 2017).

Através de técnicas de RT-PCR encontrou-se RNA do vírus nas amostras de soro da jovem, que por sua vez também estavam presentes nos fluidos vaginais e no sangue menstrual (Ali *et al.*, 2017; Davidson *et al.*, 2016; Jimenez *et al.*, 2017; Relich & Loeffelholz, 2017).

Quanto à transmissão vertical (de mãe para o filho), ela pode acontecer durante a gravidez, em que a mãe passa o vírus ao feto, ou através do parto. As evidências comprovam a existência de RNA viral no líquido amniótico das mães, amostras de sangue, tecido cerebral e da placenta, o que desencadeia uma malformação congénita grave, a microcefalia, que se desenvolve durante a gestação do feto (L. R. Petersen *et al.*, 2016).

Relativamente à transmissão durante o parto, foram relatados dois casos onde se verificou a presença do Zika, sendo que um deles se caracterizava pelo facto de ser assintomático. Já o outro, apresentava sinais de erupção cutânea e trombocitopénia, embora toda esta sintomatologia tenha sido bastante ligeira (Besnard, Lastère, Teissier, Cao-Lormeau, & Musso, 2014; L. R. Petersen *et al.*, 2016).

Uma outra evidência comprovou a existência de RNA viral no líquido amniótico de duas grávidas, no ano de 2015 no Brasil, por altura da grande epidemia. A presença

do vírus foi confirmada com a realização de uma amniocentese, uma vez que, em ambos os casos, os fetos apresentavam microcefalia detetada em ecografias de rotina durante a gravidez. Existindo assim uma grande probabilidade de o vírus conseguir atravessar a placenta e infectar o feto, causando tal malformação (Calvet *et al.*, 2016).

O mais recente estudo na área de transmissão vertical, chega-nos sobre a forma de caso controlo e que, mais uma vez, revelou o que antes já se tinha descrito. Dessa forma, verificou-se que nos casos controlo não havia a presença de IgM específica para o vírus Zika, dado que não houve qualquer contacto com o vírus. Relativamente aos casos em estudo, foi confirmada a presença de IgM específica para o vírus Zika, que resultou numa infeção durante o tempo de gestação. As consequências desta infeção durante a gravidez, resultaram no nascimento de crianças com microcefalia. Sendo que, nesta medida, existe uma forte associação entre a microcefalia e a infeção pelo vírus Zika, confirmada laboratorialmente através de uma análise ao soro e ao líquido cefalorraquidiano, utilizando o método de RT-PCR (Brogueira & Miranda, 2017; De Araújo *et al.*, 2016; Singh *et al.*, 2016b).

Outra via de transmissão do vírus Zika, dá-se através das transfusões sanguíneas, o que se revela numa enorme preocupação dado que, muitas vezes, os dadores permanecem assintomáticos (D. Musso, Nhan, *et al.*, 2014; Sharma & Lal, 2017).

Entre Novembro de 2013 e Fevereiro de 2014, enquanto ocorria a epidemia na Polinésia Francesa, foram registados vários resultados positivos em dadores de sangue assintomáticos. Em que dos 1505 dadores, 42 (3%) eram assintomáticos confirmando-se a presença de Zika por RT-PCR. No entanto, não houve registo de transmissão por transfusão sanguínea durante esta epidemia (D. Musso, Nhan, *et al.*, 2014; Sharma & Lal, 2017).

Pensa-se que o primeiro caso de infeção por transfusão sanguínea foi registado no Brasil em 2016, em que um dador de sangue, no momento da doação se apresentava assintomático. Após três dias da colheita, este dador apresentou dores de cabeça, mal-estar e febre. Perante este panorama sintomático, foi levada para análise uma amostra de soro do paciente, utilizando-se o método de RT-PCR, através da qual se detetou a presença de Zika (Barjas-Castro *et al.*, 2016; Relich & Loeffelholz, 2017).

Esta transmissão ocorreu durante um procedimento cirúrgico, através do qual foi administrado ao doente um concentrado de plaquetas que estaria infetado por Zika (Barjas-Castro *et al.*, 2016; Relich & Loeffelholz, 2017).

Outras possíveis formas de transmissão do vírus que foram descritas são a saliva,

a urina e o aleitamento (Grischott, Puhan, Hatz, & Schlagenhauf, 2016).

Várias evidências mostram que os dados não são conclusivos face à transmissão de Zika através da amamentação, sendo por isso necessário realizar mais estudos com esse intuito. Tratando-se de uma infecção viral, com um período variável de incubação e com uma sintomatologia por vezes ligeira, torna-se complicado perceber se se trata de uma transmissão que ocorre durante o período pré-parto, intraparto ou pós-parto (Ali *et al.*, 2017; Colt *et al.*, 2017; Grischott *et al.*, 2016).

Porém, tem alguma relevância mencionar que os casos descritos detetaram a transmissão do vírus através do leite materno (Ali *et al.*, 2017; Colt *et al.*, 2017; Grischott *et al.*, 2016).

O vírus Zika foi isolado nos fluídos corporais supramencionados, no entanto ainda não existem evidências suficientes sobre o papel do vírus na transmissão da infecção (Brogueira & Miranda, 2017; Sharma & Lal, 2017).

Até ao momento, não existe qualquer registo de uma possível transmissão pela urina ou saliva. Tanto uma como a outra, podem ser utilizadas como métodos de deteção do Zika, uma vez que a carga viral permanece detetável por períodos mais longos que no sangue (Brogueira & Miranda, 2017; Grischott *et al.*, 2016; Jimenez *et al.*, 2017; Didier Musso, Roche, Nhan, *et al.*, 2015; Didier Musso, Roche, Robin, *et al.*, 2015; Sharma & Lal, 2017).

Manifestações clínicas

Os primeiros relatos de infecção por Zika foram descritos por Macnamara *et al*, na Nigéria em 1954, sendo que os três primeiros casos registados estavam associados a episódios de icterícia. Como esta era uma região endémica de malária e de febre amarela, não era clara a distinção entre a sintomatologia da Zika e das outras doenças que circulavam na região (MacNamara, 1954; Pinto Junior, Luz, Parreira, & Ferrinho, 2015; Saiz *et al.*, 2016).

Um estudo realizado por Bearcroft *et al* no ano de 1956, procurou encontrar as manifestações clínicas associadas ao Zika e para isso foi utilizada uma estirpe isolada na Nigéria em 1954 que posteriormente foi inoculada num voluntário europeu. As manifestações clínicas evidenciadas neste estudo foram a febre ligeira, de curta duração, e as cefaleias, não tendo havido qualquer evidência de icterícia (Bearcroft, 1956; Pinto Junior, Luz, Parreira, & Ferrinho, 2015; Saiz *et al.*, 2016).

O Zika é um vírus que pertence à família dos *flavivirus*, o que leva a que os sintomas apresentados sejam muito semelhantes a outros vírus desta família, tais como DENV e CHIKV, o que é evidenciado na tabela 1 (Pinto Junior *et al.*, 2015).

Tabela 1: Comparação dos sintomas entre DENV, Zika e CHIKV (adaptado de Pinto Junior *et al.*, 2015)

| Sintomas | Dengue | Chikungunya | Zika |
|----------------------------|---------|-------------|----------------|
| Febre (intensidade) | +++ | +++ | + |
| Mialgia | +++ | + | ++ |
| Exantema | + | ++ | +++ |
| Artralgia | + | +++ | ++ |
| Cefaleia | +++ | + | + |
| Conjuntivite | - | ++ | +++ |
| Discrasia | ++ | +/- | - |
| Choque | +++ | +/- | - |
| Trombocitopénia | +++ | ++ | Ausente (raro) |
| Leucopenia | +++ | +++ | +++ |
| Linfopenia | Incomum | Frequente | Incomum |

A infecção por Zika tem, geralmente, um o período de incubação entre três a doze dias. Numa fase seguinte, desenvolvem-se sintomas que clinicamente são muito idênticos a um síndrome gripal (Ali *et al.*, 2017; Saiz *et al.*, 2016).

Cerca de 25% dos casos sintomáticos apresentam uma infecção ligeira. Estas apresentam como sinais e sintomas mais comuns a febre baixa, por um curto período de tempo (37,8-38,5), cefaleias, conjuntivite não purulenta/hiperémica (Figura 7), erupção cutânea (Figura 8) que pode ser maculopapular, mialgias e artralguas. Relativamente às artralguas (Figura 6), estas envolvem os membros inferiores e superiores e por vezes são acompanhadas de edema periarticular que só se manifesta ao fim de uma semana. O tempo de duração desta sintomatologia pode variar entre os dois a sete dias (Ali *et al.*, 2017; DGS, 2016; Relich & Loeffelholz, 2017).



Figura 6: Manifestação clínicas associada à infecção por Zika: Edema periarticular (adaptado de Pinto Junior, Luz, Parreira, & Ferrinho, 2015).



Figura 7: Manifestação clínicas associada à infecção por Zika: Congestão conjuntival (adaptado de Pinto Junior, Luz, Parreira, & Ferrinho, 2015).



Figura 8: Manifestação clínicas associada à infecção por Zika: erupção cutânea (adaptado de Pinto Junior, Luz, Parreira, & Ferrinho, 2015).

Outras manifestações clínicas foram descritas por diferentes autores, o que leva a que exista uma controvérsia acerca da frequência dessas mesmas manifestações que se podem traduzir na dor retrobulbar, edema, dor de garganta, uveíte, tosse, vômitos, dor nas costas, sudorese, linfadenopatias, hematospérmia, úlceras da mucosa e prurido (Ali *et al.*, 2017; Passi *et al.*, 2017; Relich & Loeffelholz, 2017; Saiz *et al.*, 2016; Song, Yun, Woolley, & Lee, 2017).

Segundo a bibliografia consultada, existem alterações hematológicas e bioquímicas embora essas evidências sejam limitadas. Alguns autores referem ainda a leucopenia transitória com ou sem trombocitopenia, uma ligeira elevação do lactato desidrogenase sérico, da gama-glutamil transferase e dos parâmetros inflamatórios, tais como Proteína C-Reativa, fibrinogénio e ferritina. Existe também a possibilidade das concentrações séricas de aspartato aminotransferase (AST) e da alanina aminotransferase (ALT) estarem aumentadas (Chang *et al.*, 2016; Pinto Junior *et al.*, 2015; Saiz *et al.*, 2016).

Para além das manifestações clínicas já mencionadas, é necessário ainda referir que quando a infeção progride ela origina complicações a nível neurológico. Sendo que em adultos pode causar a síndrome de Guillian-Barré (GBS), e em recém-nascidos, infetados durante o período de gestação, origina microcefalia. Estas manifestações clínicas serão descritas pormenorizadamente adiante. (Jimenez *et al.*, 2017; Song *et al.*, 2017).

Microcefalia

A microcefalia é uma das complicações graves da infecção do vírus Zika, que pode surgir durante a gravidez ou pós-gravidez (Cicuto Ferreira Rocha, de Campos, Cicuto Ferreira Rocha, & Pereira dos Santos Silva, 2017; Hanzlik & Gigante, 2017).

Esta ocorre sempre que haja uma redução significativa na circunferência occipital-frontal da cabeça (Figura 9), podendo ser congênita (primária) ou com um início no período pós-natal (secundária) (Cicuto Ferreira Rocha *et al.*, 2017; Hanzlik & Gigante, 2017).

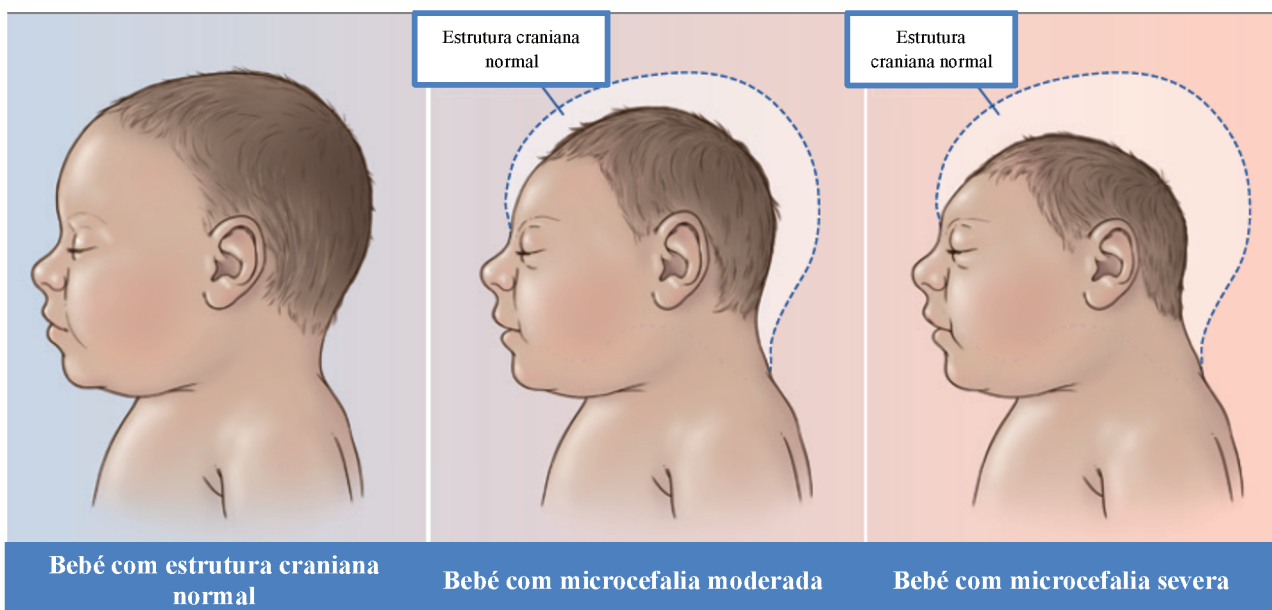


Figura 9: Comparação de um recém-nascido sem microcefalia com dois recém-nascidos com microcefalia moderada a grave que foi contraída durante o período de gestação (L. R. Petersen, Jamieson, Powers, & Honein, 2016)

A microcefalia pode ser diagnosticada numa fase inicial, ainda durante o período gestacional, sempre que a infecção tenha ocorrido durante o mesmo, sendo as ecografias de rotina o meio mais comum de identificação desta anomalia (Cicuto Ferreira Rocha *et al.*, 2017; Hanzlik & Gigante, 2017).

Hipoteticamente, a microcefalia pode ainda ocorrer, não numa fase inicial, em que se verifica que o tamanho da cabeça do recém-nascido é normal, mas sim numa fase posterior, em que quando comparada a circunferência da cabeça, esta é mais pequena do que o esperado relativamente a outros bebês da mesma idade e do mesmo sexo (Cicuto Ferreira Rocha *et al.*, 2017; Hanzlik & Gigante, 2017).

No entanto, até à data a segunda hipótese não se verificou em nenhum caso

associado à infecção por Zika (Cicuto Ferreira Rocha *et al.*, 2017; Hanzlik & Gigante, 2017).

A bibliografia consultada, aponta para a atuação do vírus Zika preferencialmente sobre os fibroblastos dérmicos e os queratinócitos epidérmicos, sendo que as suas partículas virais atacam as células dendríticas dérmicas (células de *Langerhans*), através do sistema circulatório, o que facilita a difusão do vírus a outros órgãos (Faizan *et al.*, 2017).

O mecanismo inicia-se com a ligação das partículas virais ao recetor da proteína E e, de seguida, o recetor AXL, promove e facilita a entrada e a formação do endossoma, com as células progenitoras neurais humanas (HNPCs, do inglês *human neural progenitor cells*) (Faizan *et al.*, 2017).

Em consequência, devido a uma baixa de pH, o invólucro viral desintegra-se e parte das partículas virais são libertadas para o citoplasma, enquanto que outra parte liga-se aos recetores TLR3 que estão na superfície do endossoma (Faizan *et al.*, 2017).

No citoplasma, parte do RNA viral libertado irá replicar-se, utilizando a estrutura da célula hospedeira para formar as novas partículas virais. Estas novas partículas virais, formadas por RNA viral e proteínas virais, são libertadas da célula hospedeira (Faizan *et al.*, 2017).

Por sua vez, a parte do RNA viral que se ligou aos recetores TLR3 irá promover a hiperativação da resposta imune inata. O TLR3, nas células normais, tem como papel defender a célula contra invasões virais e/ou ativar a resposta imune inata. Com a ligação das partículas virais ao TLR3, ocorre uma desregulação a nível da transcrição, que irá afetar a expressão de cerca de quarenta e um genes, responsáveis pela neurogénese, diferenciação das células progenitoras neurais (NPCs, do inglês *neural progenitor cells*) e na apoptose (Faizan *et al.*, 2017).

Desta forma, o processo de neurogénese é posto em causa, mas por outro lado, a via pro-apoptótica é ativada (Faizan *et al.*, 2017).

Por conseguinte, vai-se despoletar um *feed-back* negativo ao nível da neurogénese e um *feed-back* positivo a nível da apoptose, o que consequentemente irá traduzir-se em problemas a nível do crescimento cerebral, dando origem à microcefalia (Faizan *et al.*, 2017).

De acordo com o último relatório sobre a situação atual do Zika, que data a 10 de Março de 2017, realizado pela WHO, até ao momento foram reportados casos de

microcefalia/malformações associadas à infecção por Zika em trinta e um países (Tabela 2) (World Health Organization (WHO), 2017).

A 1 de Fevereiro de 2017, foram reportados pela primeira vez microcefalia/malformações associado à infecção por Zika, em Saint Martin e México (World Health Organization (WHO), 2017).

Tabela 2: Tabela com lista de países que reportaram casos de microcefalia/malformações associadas à infecção por Zika (adaptado de WHO, 2017).

| | Representação da WHO por região | | País |
|---|---------------------------------|---|-----------|
| | região | | |
| Países que reportaram microcefalia e / ou casos de malformações potencialmente associados à infecção pelo Zika | AFRO | Cabo Verde | 1 |
| | AMRO/PAHO | Argentina, Bolívia, Brasil, Canadá, Colômbia, Costa Rica, República Dominicana, El Salvador, Guiana Francesa, Grenada, Guadalupe, Guatemala, Haiti, Honduras, Martinique, México, Nicarágua, Panamá, Paraguai, Porto Rico, Saint Martin, Suriname, Trindade e Tobago, Estados Unidos da América | 24 |
| | EURO | Eslovénia, Espanha | 2 |
| | SEABRO | Tailândia | 1 |
| | WPRO | Polinésia Francesa, Ilhas Marshall, Vietnam | 3 |
| TOTAL | | | 31 |

Síndrome de Guillain-Barré

A Síndrome de Guillain-Barré (SGB) é uma polirradiculoneuropatia inflamatória imune que é desencadeada por infecções tais como, *C. jejuni*, Citomegalovírus (CMV), vírus *Epstein-Barr*, influenza A, *Mycoplasma pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, hepatite (A, B e E). e o vírus Zika (Cao-Lormeau *et al.*, 2016; Wijdicks & Klein, 2017).

Caracteristicamente, esta é uma lesão nervosa autoimune, que se desenvolve num período até 4 semanas e que integra três fenótipos, podendo estes ser permanentemente desmielinizantes, puramente axonais e desmielinizantes com envolvimento axonal (Wijdicks & Klein, 2017).

Os primeiros sintomas que inicialmente emergem nos indivíduos afetados por esta síndrome, normalmente, traduzem-se em parestesias, fraqueza, dores nos membros, lombalgia ou então na junção dos vários sintomas. A fraqueza muscular apresentada por estes doentes revela-se bilateral e simétrica, afetando principalmente os membros inferiores, progredindo de forma ascendente. Conforme a sua intensidade e extensão, esta pode vir a afetar os músculos respiratórios e os nervos cranianos (Esposito & Longo, 2017; Wijdicks & Klein, 2017).

Outro sinal frequentemente apresentado é a disestesias/formigueiro. Sendo que uma das grandes preocupações associadas é a disfunção respiratória neuromuscular que, muitas vezes, também poderá surgir (Esposito & Longo, 2017; Wijdicks & Klein, 2017).

Possivelmente um dos mecanismos envolvidos na patogénese desta doença é o mimetismo molecular que promove uma desregulação a nível da resposta imune. Após a entrada das partículas virais, que contêm antígenos à superfície, tais como a célula nervosa, o sistema imunitário começa a produzir anticorpos contra os antígenos das partículas virais. Contudo os antígenos das partículas virais são idênticos aos das células nervosas, o que leva a que o sistema imunitário ataque não só os antígenos virais mas também os antígenos das células nervosas (Nascimento & da Silva, 2017; Yuki & Hartung, 2012).

O GBS associado ao Zika tem características diferentes do SGB clássico, uma vez que este se desenvolve de um modo mais rápido que o clássico, não se tendo ainda uma resposta para o porquê de tal acontecimento (Nascimento & da Silva, 2017).

Conforme resulta do último relatório sobre a atual situação do Zika, realizado pela WHO, à data de 10 de março de 2017, até ao momento foram reportados casos de SGB em 23 países (Tabela 3).

Desde 1 de fevereiro de 2017, os países em que se reportaram, pela primeira vez, casos de SGC associado ao Zika foram: Curaçao, Trindade e Tobago. (World Health Organization (WHO), 2017).

Tabela 3: Tabela com lista de países que reportaram casos de SGB (adaptado de WHO, 2017).

| Representação da WHO por região | | Países | |
|---|-----------|--|-----------|
| Aumento incidência de casos de SGB, com pelo menos um caso de SGB com infecção confirmada por Zika | AMRO/PAHO | Brasil, Colômbia, Curaçao, República Dominicana, El Salvador, Guiana Francesa, Guadalupe, Guatemala, Honduras, Jamaica, Martinique, Porto Rico, Suriname, Trindade e Tobago, Venezuela | 15 |
| | WRPO | Polinésia Francesa | 1 |
| Não houve aumento da incidência da SGB, mas há pelo menos um caso de SGB infecção confirmada por Zika | AMRO/PAHO | Bolívia, Costa Rica, Grenada, Haiti, México, Panamá, Saint Martin | 7 |
| Total | | | 23 |

Diagnóstico

No que respeita à área laboratorial, o vírus do Zika é classificado como um microrganismo de nível 2. No entanto, no Reino Unido ele é classificado como um microrganismo de nível 3, o que leva a que o vírus seja trabalhado em laboratórios biossegurança nível 2 e 3, respetivamente (Didier Musso & Gubler, 2016; World Health Organization (WHO), 2016c).

Perante um surto deste vírus, a WHO delineou critérios orientadores de forma a determinar os grupos prioritários para colheita e rastreio de amostras. Assim, estes grupos abrangem:

- doentes que tenham mantido contacto sexual com um caso confirmado ou com um caso provável;
- doentes que preencham a definição de um caso suspeito com perturbações neurológicas;
- mulheres grávidas que se tenham deslocado a zonas com transmissão corrente do vírus Zika e/ou que tenham mantido contacto sexual com um caso confirmado ou provável;
- mulheres grávidas expostas a zonas de transmissão corrente do vírus Zika, cujos fetos tenham ou se suspeite que tenham anomalias cerebrais congénitas;
- recém-nascidos com microcefalia ou anomalias neurológicas, nascidos em zonas com transmissão corrente do vírus Zika ou nascidos através de mulheres que se tenham deslocado a zonas afetadas pelo Zika, durante a gravidez;
- bebés cujas mães tenham sido diagnosticadas com o vírus Zika, especialmente se estiverem no período de amamentação; e
- nados-mortos ou abortos espontâneos em mulheres que viveram ou se deslocaram para zonas afetadas pelo Zika, durante o período gestacional (World Health Organization (WHO), 2016c).

Na maioria das vezes, o diagnóstico da infeção pelo Zika não é totalmente claro dado que existe uma sobreposição de sintomas com outras doenças, sendo, por isso, necessário recorrer a técnicas de biologia molecular, testes serológicos e ainda cultura de células (Barzon *et al.*, 2016; Jimenez *et al.*, 2017).

Os testes para o diagnóstico de doenças provocadas por arbovírus, neste caso concreto para o Zika, dependem da duração da sintomatologia apresentada pelo doente. Assim, se o indivíduo apresenta alguns indícios de sintomatologia há, pelo menos, sete dias é então recomendável que se realize o teste de ácidos nucleicos (NAT), seguindo-se o algoritmo representado na figura 10 (World Health Organization (WHO), 2016c).

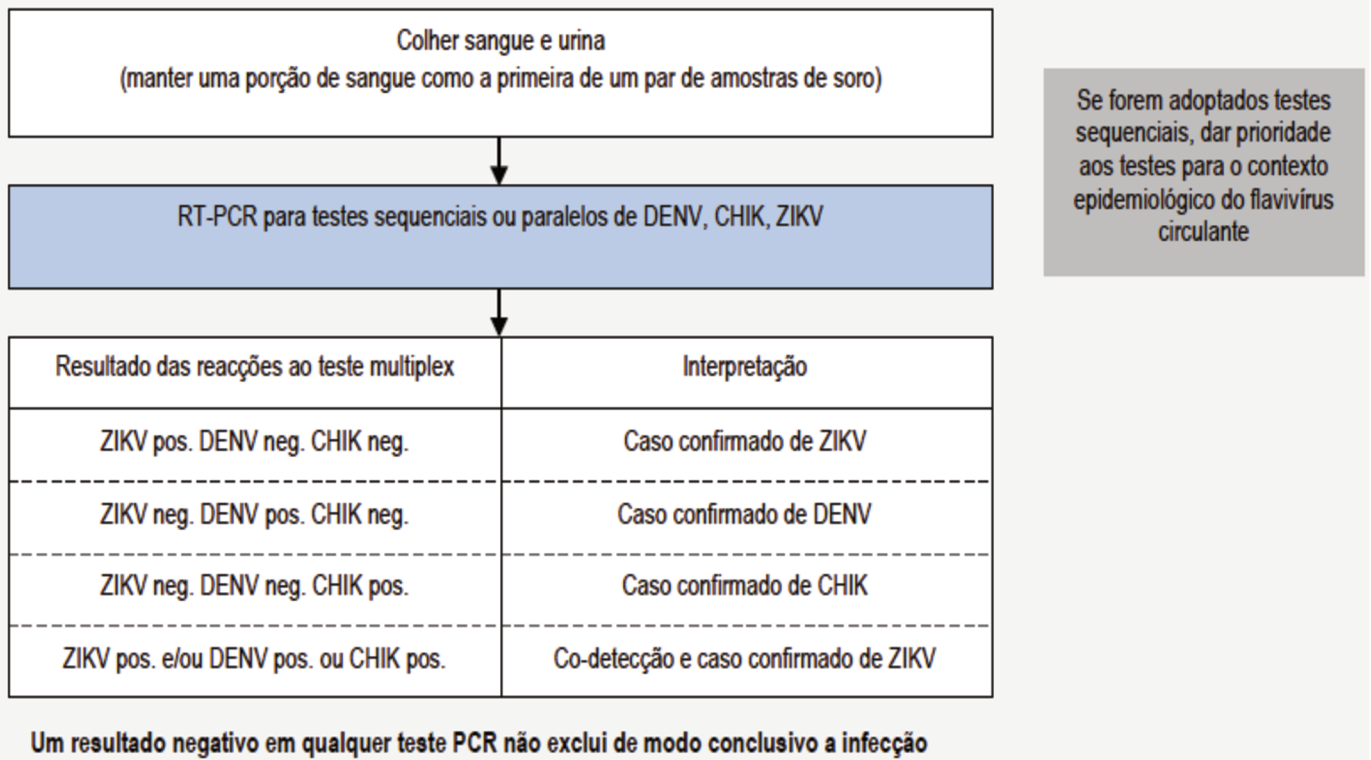


Figura 10: Algoritmo utilizado para diagnóstico em casos suspeitos de infecção por arbovírus identificados com início dos sintomas há menos de sete dias (World Health Organization (WHO), 2016c).

Por outro lado, se o doente apresenta sintomas há mais de sete dias é então recomendável a realização de testes serológicos do vírus Zika e/ou NAT, sendo que o método preferencial é a serologia. No entanto a virémia sofre uma redução ao fim de sete dias o que significa que um resultado negativo não implica necessariamente que não haja infecção sendo que é indispensável que se realize um teste que permita a confirmação do diagnóstico, optando-se pelo algoritmo representado na figura 11 (World Health Organization (WHO), 2016c).

Para que o diagnóstico da infecção se revele correto, é necessário que os laboratórios se encontrem providos de informações clínicas e epidemiológicas. Estas informações deverão incluir a data do início da doença, o histórico de viagem (data e local), os registos de imunização no passado para *flavivirus* e o estado da gravidez, se for o caso (European Centre for Disease Prevention and Control, 2016a).

Para a realização de testes serológicos em que são detetados anticorpos (IgM) específicos de Zika, que podem ser detetados entre 4 a 5 dias após o início dos sintomas, podem ser utilizados ensaios imunoenzimáticos (ELISA, em inglês, *enzyme-linked immunosorbent assay*) ou ensaios de imunofluorescência (IFA, em inglês, *immunofluorescence antibody assay*) (Barzon *et al.*, 2016; European Centre for Disease Prevention and Control, 2016a; World Health Organization (WHO), 2016c).

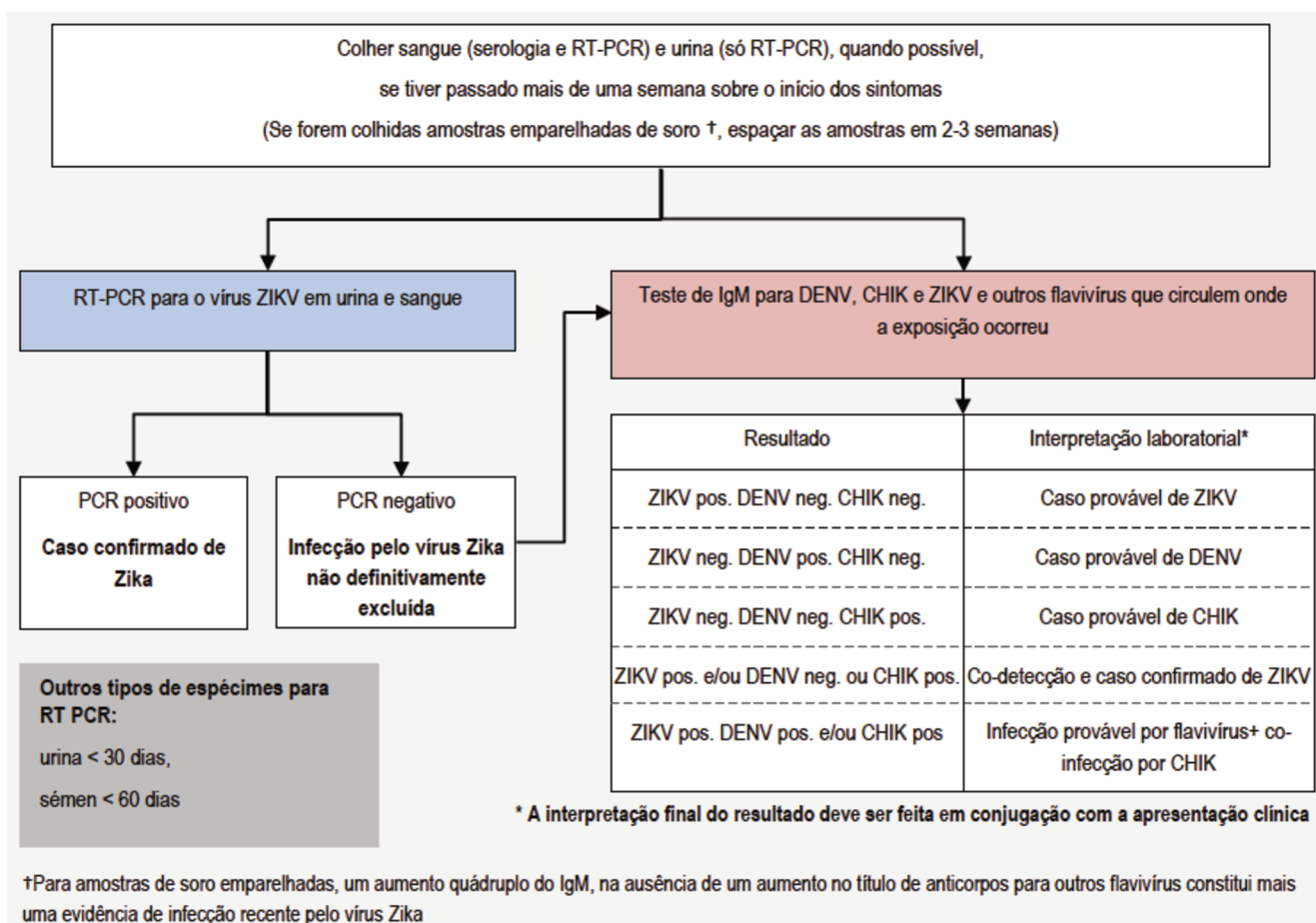


Figura 11: Algoritmo utilizado para diagnóstico em casos suspeitos de infecção por arbovírus identificados com início dos sintomas há mais de sete dias (adaptado World Health Organization (WHO), 2016).

Uma das limitações encontradas nos testes serológicos são as reações cruzadas dado que existe uma semelhança com outros vírus que pertencem a esta família, nomeadamente a DENG, YFV, JEV e CHIKV. Consequentemente os anticorpos irão ligar-se inespecificamente aos diferentes antígenos virais, face a essas semelhanças, ocorrendo o fenómeno da reativada cruzada (Hamel *et al.*, 2016; Korzeniewski, Juszczak, & Zwolińska, 2016; Plourde & Bloch, 2016; World Health Organization (WHO), 2016c).

Para se proceder à realização de testes serológicos é necessário recolher pelo menos duas amostras de sangue num intervalo que pode variar entre duas a três semanas. Portanto, se ocorrer um aumento de quatro vezes o título de anticorpos IgM específico para o vírus Zika numa amostra de soro convalescente ou uma seroconversão, significa que existe uma possibilidade de infeção recente por Zika (Brogueira & Miranda, 2017; European Centre for Disease Prevention and Control, 2016a).

Relativamente às IgM, estas são específicas para os flavivírus e podem permanecer detetáveis durante dois a três meses ou por períodos mais longos (Atif, Azeem, Sarwar, & Bashir, 2016; European Centre for Disease Prevention and Control, 2016a; Sharma & Lal, 2017).

Por outro lado, as IgG surgem entre oito a dez dias após o surgimento do panorama sintomático e permanecem detetáveis por meses (Atif *et al.*, 2016; European Centre for Disease Prevention and Control, 2016a; Sharma & Lal, 2017).

O fenómeno do “pecado original antigénico”, pode ocorrer a partir de uma infeção antecedente por um *flavivírus* ou pela vacinação. Por conseguinte, irão desenvolver-se anticorpos específicos para o vírus responsável pela infeção primária ou para imunização prévia em resposta ao vírus atual, podendo dar origem a falsos resultados negativos (Atif *et al.*, 2016; Barzon, Trevisan, Sinigaglia, Lavezzo, & Palù, 2016; Brogueira & Miranda, 2017).

Por vezes, é necessário também recorrer a outros testes de forma a confirmar um título de IgM positivo para o vírus Zika, tal como o teste de neutralização em placa (PRNT). Este é um teste mais específico e dirigido para a sorologia de flavivírus. (Chang, Ortiz, Ansari, & Gershwin, 2016; European Centre for Disease Prevention and Control, 2016a; L. R. Petersen, Jamieson, Powers, & Honein, 2016).

Relativamente às técnicas de biologia molecular é utilizado o NAT, através do RT-PCR (*reverse transcriptase-protein chain reaction*). Tornando-se então possível a amplificação e deteção do genoma viral do vírus, sendo que este método permite aumentar a especificidade, sendo o preferencial para detetar a infeção na fase aguda. Outro ensaio utilizado para identificar o Zika é o RT-PCR, dirigido para *pan-flavivírus* e que permite amplificar as sequências genómicas de flavivírus, sendo que numa fase seguinte ocorre o sequenciamento que leva à sua identificação. (Barzon *et al.*, 2016; Didier Musso & Gubler, 2016; Sharma & Lal, 2017; World Health Organization (WHO), 2016c).

As amostras de sangue obtidas que irão posteriormente ser analisadas pelas técnicas já referidas, têm níveis virémicos com um tempo limitado. Assim, a identificação do vírus nas amostras de sangue deve ser realizada nos primeiros cinco dias após o início dos sintomas tal como mostra a figura 12. Contudo o tempo para este vírus ser identificado no sangue, depende da carga viral existente na fase aguda da doença (Atif *et al.*, 2016; Barzon *et al.*, 2016; Brogueira & Miranda, 2017; European Centre for Disease Prevention and Control, 2016a; Plourde & Bloch, 2016).

A partir de uma amostra de saliva é possível detetar RNA viral, através do RT-PCR, num período variável de seis a oito dias após o aparecimento dos quadros sintomáticos, tal como se pode concluir a partir da figura 12 (Atif *et al.*, 2016; Barzon *et al.*, 2016; Brogueira & Miranda, 2017; European Centre for Disease Prevention and Control, 2016a; Relich & Loeffelholz, 2017).

A vantagem que esta amostra oferece perante uma amostra de sangue é o facto de a colheita não ser invasiva. Apesar desta virtude, face à duração da deteção do vírus, não se demonstrou qualquer vantagem quanto à amostra de sangue ou de urina (Atif *et al.*, 2016; Barzon *et al.*, 2016; Brogueira & Miranda, 2017; European Centre for Disease Prevention and Control, 2016a; Relich & Loeffelholz, 2017).

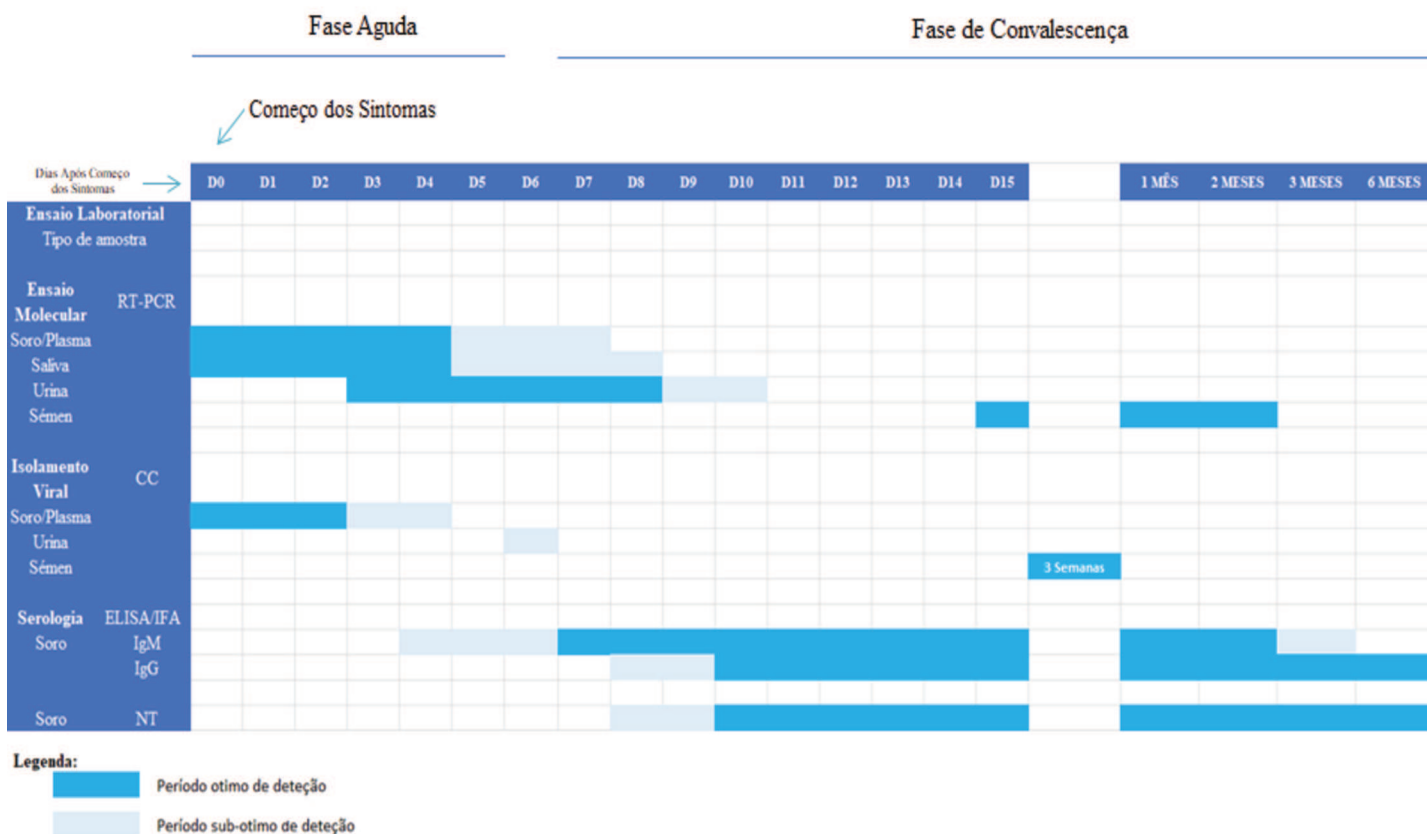


Figura 12: Resumo dos Testes laboratoriais utilizados para o diagnóstico do vírus Zika (adaptado de ECDC, 2016).

A urina tem-se revelado num bom método de diagnóstico para outros flavivírus e, portanto, também esta poderá ser utilizada para a identificação de RNA viral de Zika, tal como mostra a figura 12. Segundo as evidências, este permanece na urina por mais de dez dias após o início dos sintomas, porém são ainda necessárias mais provas para que a análise por RT-PCR das amostras de sangue, possa ser substituída por amostras de urina (Atif *et al.*, 2016; Barzon *et al.*, 2016; European Centre for Disease Prevention and Control, 2016a; Plourde & Bloch, 2016; Relich & Loeffelholz, 2017).

A detecção do Zika pode ainda ser realizada a partir de amostras de líquido cefalorraquidiano, de fluidos amnióticos, de sêmen, da placenta ou de biópsia por PCR ou histoimunoquímica. Porém, alguns estudos referem a existência de evidências que demonstram que o vírus permanece por mais tempo na urina e no sêmen do que no sangue total ou na saliva (Atif *et al.*, 2016; Barzon *et al.*, 2016; Brogueira & Miranda, 2017; World Health Organization (WHO), 2016c).

Por fim, existe ainda a possibilidade de fazer um isolamento do Zika numa cultura de células. Porém este não é utilizado como um método de rotina para o diagnóstico, uma vez que é um processo moroso e pouco sensível, sendo utilizado apenas para fins de investigação científica (Barzon *et al.*, 2016; European Centre for Disease Prevention and Control, 2016a; Didier Musso & Gubler, 2016).

Tratamento e Gestão de casos

Atualmente, não existem ainda medicamentos antivirais eficazes e específicos para combater potenciais pandemias do vírus Zika, querendo isto significar que não existe ainda algum tipo de prevenção face a este vírus (Passi, Sharma, Dutta, & Ahmed, 2017; Singh *et al.*, 2016b).

O tratamento utilizado em situações de infeção pelo vírus Zika, é apenas um tratamento de suporte. Assim, para aliviar as dores e as erupções pruriginosas são administrados antipiréticos e anti-histamínicos, sendo que no caso de prurido intenso que pode ser acompanhado por exantema, é aconselhável evitar banhos de água quente, o uso em excesso de sabão e uma correta hidratação da pele. Caso não se verifique um desejável sucesso terapêutico, é recomendável a realização de banhos frios, a utilização de loções refrescantes, que tenham como componentes a calamina ou o mentol, e o reforço hídrico face à possível desidratação que pode ocorrer em consequência da presença de febres (*Orientação n.º 001/2016*, 2016; Pinto Junior, Luz, Parreira, & Ferrinho, 2015; Rabaan, Bazzi, Al-Ahmed, Al-Ghaith, & Al-Tawfiq, 2017).

Outras recomendações provenientes da Direção Geral da Saúde (DGS) e do *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC) são a não utilização de ácido acetilsalicílico e anti-inflamatórios não esteroides, uma vez que estes aumentam o risco de síndrome hemorrágica. Portanto, quando estes são utilizados deve ser excluída em definitivo a infeção por dengue face a essa mesma utilização. O ácido acetilsalicílico poderá também provocar a síndrome de Reye, após a infeção viral ter ocorrido em crianças e adolescentes (Centers for Disease Control and Prevention, 2017; DGS, 2016; Passi *et al.*, 2017; Plourde & Bloch, 2016; Rabaan *et al.*, 2017).

No caso específico de Portugal, quando existe uma desconfiança relativamente a uma infeção por Zika, o médico deverá notificar o caso ao SINAVE (Sistema Nacional de Vigilância Epidemiológica), da mesma forma que também os casos de Síndrome de Guillain-Barré ou outros distúrbios neurológicos devem ser referidos quando associados à infeção por Zika. Quando ocorrem casos de malformação congénita, tal como microcefalia em fetos ou recém-nascidos que foram diagnosticados, essa notificação é feita no Registo Nacional de Anomalias Congénitas (RENAC) (DGS, 2016).

No Brasil, quando ocorre um caso suspeito de microcefalia/malformação associadas ao Zika, o mesmo deverá ser notificado no Registo de Eventos de Saúde

Pública (RESP-Microcefalias) e no Sistema de Informação de Nascidos Vivos (SINASC) (Secretaria de Vigilância em Saúde – Ministério da Saúde, 2016).

Prevenção

Dada a inexistência de uma vacina, ou um tratamento específico para a prevenção da infecção pelo vírus Zika, é importante criar medidas preventivas (Relich & Loeffelholz, 2017).

Apesar do enorme esforço para o desenvolvimento de vacinas e medicamentos antivirais para a infecção por vírus Zika, até ao momento ainda não surgiu nenhuma novidade neste campo. Os estudos que existem, a nível do desenvolvimento de vacinas são de fase I. Estamos numa fase muito precoce, em que são necessários mais ensaios clínicos para encontrar uma terapêutica adequada, para tratar e controlar a progressão desta infecção (Barouch, Thomas, & Michael, 2017; Barzon, Trevisan, Sinigaglia, Lavezzo, & Palù, 2016; Rabaan, Bazzi, Al-Ahmed, Al-Ghaith, & Al-Tawfiq, 2017; Singh *et al.*, 2016a).

Deste modo, de forma a evitar a picada pelo mosquito *Aedes spp*, é recomendado que se usem calças longas e camisolas de manga comprida, protegendo o corpo o mais possível. O vestuário a utilizar deve ser de cores claras e fibras naturais, sendo aconselhado a aplicação ou impregnação de inseticida ou repelente no mesmo. Os repelentes devem conter NN-diethyl-meta-toluamida (DEET), icaridina ou butilacetilaminopropionato de etila (IR3535) e podem ser utilizados durante a gravidez e aleitamento, uma vez que são considerados seguros (Korzeniewski, Juszczak, & Zwolińska, 2016; Relich & Loeffelholz, 2017; Sharma & Lal, 2017).

Outra medida de prevenção importante, é a utilização de redes mosquiteiras nos locais de alojamento, e usar sempre que possível o sistema de ar condicionado. As redes devem, de preferência estar impregnadas com inseticida e, caso estas não existam deve ter-se o cuidado de manter as janelas e portas fechadas (Pan American Health Organisation, 2015; Relich & Loeffelholz, 2017; Saiz *et al.*, 2016).

Outras estratégias foram delineadas a nível comunitário, nomeadamente através da diminuição máxima da ocorrência de locais com potencial para os mosquitos colocarem os seus ovos, incidindo sobretudo na eliminação de focos de água parada e, tratamento com inseticidas (Pan American Health Organisation, 2015; Saiz *et al.*, 2016; Sharma & Lal, 2017).

As mulheres grávidas são totalmente desaconselhadas a viajar para zonas endêmicas do vírus Zika. No entanto, caso isso não seja possível, é necessário que sejam adotadas medidas para evitar, quer a picada do mosquito, quer que a infecção seja

transmitida por via sexual sendo, portanto, importante o uso de preservativo ou a abstinência até ao final da gravidez (Brogueira & Miranda, 2017; DGS, 2016; Korzeniewski *et al.*, 2016; Passi, Sharma, Dutta, & Ahmed, 2017; Relich & Loeffelholz, 2017; Saiz *et al.*, 2016; Sharma & Lal, 2017).

Caso o viajante seja homem, estas medidas de prevenção na transmissão sexual devem ser adotadas durante seis meses, caso seja mulher, durante oito semanas (DGS, 2016).

É ainda de advertir, que mesmo sem sintomatologia, as grávidas que tenham realizado viagens recentes para países endémicos de Zika, devem ser avaliadas quanto à possibilidade de infeção, cabendo aos serviços de obstetrícia maior zelo e vigilância no acompanhamento destes casos (Brogueira & Miranda, 2017; DGS, 2016; Korzeniewski, Juszcak, & Zwolińska, 2016; Passi, Sharma, Dutta, & Ahmed, 2017; Relich & Loeffelholz, 2017; Saiz *et al.*, 2016; Sharma & Lal, 2017).

No caso de um casal que pretenda engravidar, e um dos membros tenha viajado para uma zona endémica de Zika, a gravidez deve ser adiada, caso tenha sido o homem a viajar, a gravidez deve ser evitada durante pelo menos seis meses, no caso da mulher, a gravidez deve ser evitada durante um período nunca inferior a oito semanas (Brogueira & Miranda, 2017; DGS, 2016; Pan American Health Organisation, 2015; Saiz *et al.*, 2016).

É aconselhável, que após o regresso de uma viagem a zonas afetadas e onde o vetor esteja ativo, para uma zona onde o vetor está apenas presente, mas não ativo, como é o caso da Madeira, que sejam adotadas medidas de proteção individual para a picada do mosquito, medidas estas que devem ser mantidas por três semanas após o retorno, por forma a evitar a transmissão da infeção ao vetor (Brogueira & Miranda, 2017; DGS, 2016; Saiz *et al.*, 2016).

Todos os indivíduos que regressem de uma viagem e apresentem sintomas que são sugestivos de infeção por Zika, até duas semanas após o regresso, deverão ser avaliados (Brogueira & Miranda, 2017; DGS, 2016).

A educação das populações é um ponto no qual se deve, igualmente, incidir, uma vez que é necessário que todos percebam a forma de transmissão do vírus e, quais as medidas necessárias que cada indivíduo deve tomar, para evitar a sua transmissão e propagação (Sharma & Lal, 2017).

III. Conclusão

O vírus Zika ganhou destaque e importância perante a comunidade científica, quando provocou o surto no Brasil, originado milhares de casos de infecção. Nesse momento, foi declarado um problema de saúde pública à escala global.

Durante este período ocorreram complicações neurológicas graves associadas à infecção por Zika, nomeadamente a microcefalia, que é uma malformação congénita, e a síndrome de Guillain-Barré que ocorre no adulto. Contudo, as evidências que existem entre a associação da infecção por Zika e as consequentes complicações neurológicas, ainda não estão bem estabelecidas. Nesse sentido, são imprescindíveis mais estudos para se conseguir compreender todos os pormenores deste mecanismo.

Consequentemente, é preciso continuar a apostar na investigação deste vírus, por forma a conseguir encontrar-se um tratamento antiviral específico e uma vacina que seja usada como medida preventiva. Para isso, é necessário entender melhor todo o ciclo de replicação viral, bem como o papel de todas as proteínas que constituem o Zika, uma vez que, apesar de já se conhecer a função de muitas delas, ainda existem outras acerca das quais se sabe muito pouco. Esta informação revestirá uma mais valia para o desenvolvimento de fármacos antivirais e desenho de vacinas.

Futuramente, é necessário continuar a apostar em medidas de prevenção tanto a nível da educação das populações, como no controlo do vetor de transmissão. Estas medidas, associadas ao desenvolvimento de um tratamento específico ou de uma vacina, irão influenciar de forma positiva o controlo e a prevenção da infecção pelo vírus Zika.

IV. Bibliografia

- Aguilera-Pesantes, D., & Méndez, M. A. (2017). Structure and sequence based functional annotation of Zika virus NS2b protein: Computational insights. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 492(4), 659–667. <http://doi.org/10.1016/j.bbrc.2017.02.035>
- Ali, A., Wahid, B., Rafique, S., & Idrees, M. (2017). Advances in research on Zika virus. *Asian Pacific Journal of Tropical Medicine*, 10(4), 321–331. <http://doi.org/10.1016/j.apjtm.2017.03.020>
- Armstrong, N., Hou, W., & Tang, Q. (2017). Biological and historical overview of Zika virus. *World Journal of Virology*, 6(1), 1. <http://doi.org/10.5501/wjv.v6.i1.1>
- Atif, M., Azeem, M., Sarwar, M. R., & Bashir, A. (2016). Zika virus disease: a current review of the literature. *Infection*, 44(6), 695–705. <http://doi.org/10.1007/s15010-016-0935-6>
- Baez, C. F., Barel, V. A., de Souza, A. M. T., Rodrigues, C. R., Varella, R. B., & Cirauqui, N. (2017). Analysis of worldwide sequence mutations in Zika virus proteins E, NS1, NS3 and NS5 from a structural point of view. *Mol. BioSyst.*, 13(1), 122–131. <http://doi.org/10.1039/C6MB00645K>
- Barjas-Castro, M. L., Angerami, R. N., Cunha, M. S., Suzuki, A., Nogueira, J. S., Rocco, I. M., ... Addas-Carvalho, M. (2016). Probable transfusion-transmitted Zika virus in Brazil. *Transfusion*, 56(7), 1684–1688. <http://doi.org/10.1111/trf.13681>
- Barouch, D. H., Thomas, S. J., & Michael, N. L. (2017). Prospects for a Zika Virus Vaccine. *Immunity*, 46(2), 176–182. <http://doi.org/10.1016/j.immuni.2017.02.005>
- Barzon, L., Trevisan, M., Sinigaglia, A., Lavezzo, E., & Palù, G. (2016). Zika virus: From pathogenesis to disease control. *FEMS Microbiology Letters*, 363(18), 1–17. <http://doi.org/10.1093/femsle/fnw202>
- Baud, D., Gubler, D. J., Schaub, B., Lanteri, M. C., & Musso, D. (2017). An update on Zika virus infection. *The Lancet*, 6736(17). [http://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)31450-2](http://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)31450-2)

- Bavia, L., Mosimann, A. L. P., Aoki, M. N., & Duarte dos Santos, C. N. (2016). A glance at subgenomic flavivirus RNAs and microRNAs in flavivirus infections. *Virology Journal*, 13(1), 84. <http://doi.org/10.1186/s12985-016-0541-3>
- Bearcroft, W. G. C. (1956). Zika virus infection experimentally induced in a human volunteer. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*, 50(5), 442–8. Retrieved from [http://www.icmr.nic.in/zika/publications/Zika virus experimentally induced.pdf](http://www.icmr.nic.in/zika/publications/Zika_virus_experimentally_induced.pdf)
- Besnard, M., Lastère, S., Teissier, A., Cao-Lormeau, V. M., & Musso, D. (2014). Evidence of perinatal transmission of zika virus, French Polynesia, December 2013 and February 2014. *Eurosurveillance*, 19(13), 8–11. <http://doi.org/10.2807/1560-7917.ES2014.19.13.20751>
- Brito, C. A. A., & Cordeiro, M. T. (2016). One year after the Zika virus outbreak in Brazil: From hypotheses to evidence. *Revista Da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*, 49(5), 537–543. <http://doi.org/10.1590/0037-8682-0328-2016>
- Brogueira, P., & Miranda, A. C. (2017). Vírus Zika : Emergência de um Velho Conhecido Zika Virus : Emergence of an Old Known Resumo Abstract. *Revista de Sociedade Portuguesa de Medicina Interna*, 146–153. Retrieved from http://www.spmi.pt/revista/vol24/vol24_n2_2017_146_153.pdf
- Buckley, A., & Gould, E. A. (1988). Detection of virus-specific antigen in the nuclei or nucleoli of cells infected with Zika or Langkat virus. *Journal of General Virology*, 69(8), 1913–1920. <http://doi.org/10.1099/0022-1317-69-8-1913>
- Calvet, G., Aguiar, R. S., Melo, A. S. O., Sampaio, S. A., de Filippis, I., Fabri, A., ... de Filippis, A. M. B. (2016). Detection and sequencing of Zika virus from amniotic fluid of fetuses with microcephaly in Brazil: a case study. *The Lancet Infectious Diseases*, 16(6), 653–660. [http://doi.org/10.1016/S1473-3099\(16\)00095-5](http://doi.org/10.1016/S1473-3099(16)00095-5)
- Cao-Lormeau, V.-M., Blake, A., Mons, S., Lastère, S., Roche, C., Vanhomwegen, J., ... Ghawché, F. (2016). Guillain-Barré Syndrome outbreak associated with Zika virus infection in French Polynesia: a case-control study. *The Lancet*, 387(10027), 1531–1539. [http://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)00562-6](http://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)00562-6)
- Centers for Disease Control and Prevention. (2017). ZIKA Virus-Treatment.

- [Consultado a 30 de Setembro de 2017] Disponível em <https://www.cdc.gov/zika/symptoms/treatment.html>
- Chan, J. F. W., Choi, G. K. Y., Yip, C. C. Y., Cheng, V. C. C., & Yuen, K. Y. (2016). Zika fever and congenital Zika syndrome: An unexpected emerging arboviral disease. *Journal of Infection*, 72(5), 507–524. <http://doi.org/10.1016/j.jinf.2016.02.011>
- Chang, C., Ortiz, K., Ansari, A., & Gershwin, M. E. (2016). The Zika outbreak of the 21st century. *Journal of Autoimmunity*, 68, 1–13. <http://doi.org/10.1016/j.jaut.2016.02.006>
- Cicuto Ferreira Rocha, N. A., de Campos, A. C., Cicuto Ferreira Rocha, F., & Pereira dos Santos Silva, F. (2017). Microcephaly and Zika virus: Neuroradiological aspects, clinical findings and a proposed framework for early evaluation of child development. *Infant Behavior and Development*, 49(May), 70–82. <http://doi.org/10.1016/j.infbeh.2017.07.002>
- Colt, S., Garcia-Casal, M. N., Peña-Rosas, J. P., Finkelstein, J. L., Rayco-Solon, P., Weise Prinzo, Z. C., & Mehta, S. (2017). Transmission of Zika virus through breast milk and other breastfeeding-related bodily-fluids: A systematic review. *PLoS Neglected Tropical Diseases*, 11(4). <http://doi.org/10.1371/journal.pntd.0005528>
- Conde, J. N., Silva, E. M., Barbosa, A. S., & Mohana-Borges, R. (2017). The complement system in flavivirus infections. *Frontiers in Microbiology*, 8(FEB), 1–7. <http://doi.org/10.3389/fmicb.2017.00213>
- Coutard, B., Barral, K., Lichière, J., Selisko, B., Martin, B., Aouadi, W., ... Decroly, E. (2017). Zika Virus Methyltransferase: Structure and Functions for Drug Design Perspectives. *Journal of Virology*, 91(5), e02202-16. <http://doi.org/10.1128/JVI.02202-16>
- Cox, B. D., Stanton, R. A., & Schinazi, R. F. (2015). Predicting Zika virus structural biology: Challenges and opportunities for intervention. *Antiviral Chemistry and Chemotherapy*, 24(3–4), 118–126. <http://doi.org/10.1177/2040206616653873>
- Davidson, A., Slavinski, S., Komoto, K., Rakeman, J., & Weiss, D. (2016). Suspected

- Female-to-Male Sexual Transmission of Zika Virus — New York City, 2016. *MMWR. Morbidity and Mortality Weekly Report*, 65(28), 716–717. <http://doi.org/10.15585/mmwr.mm6528e2>
- De Araújo, T. V. B., Rodrigues, L. C., de Alencar Ximenes, R. A., de Barros Miranda-Filho, D., Montarroyos, U. R., de Melo, A. P. L., ... Martelli, C. M. T. (2016). Association between Zika virus infection and microcephaly in Brazil, January to May, 2016: preliminary report of a case-control study. *The Lancet Infectious Diseases*, 16(12), 1356–1363. [http://doi.org/10.1016/S1473-3099\(16\)30318-8](http://doi.org/10.1016/S1473-3099(16)30318-8)
- Deckard, D. T., Chung, W. M., Brooks, J. T., Smith, J. C., Woldai, S., Hennessey, M., ... Mead, P. (2016). Male-to-Male Sexual Transmission of Zika Virus — Texas, January 2016. *MMWR. Morbidity and Mortality Weekly Report*, 65(14), 372–374. <http://doi.org/10.15585/mmwr.mm6514a3>
- Direção Geral da Saúde (DGS). (2016). Orientação nº 001/2016-Infeção por vírus Zika. [Consultado a 19 de Agosto de 2017] Disponível em <http://www.dgs.pt/upload/membro.id/ficheiros/i018596.pdf>
- Dick, G. W. (1953). Epidemiological notes on some viruses isolated in Uganda; Yellow fever, Rift Valley fever, Bwamba fever, West Nile, Mengo, Semliki forest, Bunyamwera, Ntaya, Uganda S and Zika viruses. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*, 47(1), 13–48. [http://doi.org/10.1016/S0033-3506\(27\)80078-8](http://doi.org/10.1016/S0033-3506(27)80078-8)
- Dubaut, J. P., Agudelo Higueta, N. I., & Quaas, A. M. (2017). Impact of Zika virus for infertility specialists: current literature, guidelines, and resources. *Journal of Assisted Reproduction and Genetics*, 1–14. <http://doi.org/10.1007/s10815-017-0988-1>
- Duong, V., Dussart, P., & Buchy, P. (2017). Zika virus in Asia. *International Journal of Infectious Diseases*, 54, 121–128. <http://doi.org/10.1016/j.ijid.2016.11.420>
- Esposito, S., & Longo, M. R. (2017). Guillain–Barré syndrome. *Autoimmunity Reviews*, 16(1), 96–101. <http://doi.org/10.1016/j.autrev.2016.09.022>
- European Centre for Disease Prevention and Control. (2016a). Interim guidance for healthcare providers and Zika virus laboratory diagnosis. [Consultado a 22 de

- Setembro de 2017] Disponível em <http://ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/zika-virus-guidance-healthcare-providers-and-laboratory-diagnosis.pdf>
- European Centre for Disease Prevention and Control. (2016b). Public health risks related to communicable diseases at the Rio de Janeiro Olympic and Paralympic Games, Brazil 2016 - 1st update, 13 June 2016. [Consultado a 20 de Setembro de 2017] Disponível em <https://ecdc.europa.eu/sites/portal/files/media/en/publications/Publications/01-06-2016-RRA-Mass gathering-Brazil World.pdf>
- Faizan, M. I., Abdullah, M., Ali, S., Naqvi, I. H., Ahmed, A., & Parveen, S. (2017). Zika Virus-Induced Microcephaly and Its Possible Molecular Mechanism. *Intervirolgy*, 59(3), 152–158. <http://doi.org/10.1159/000452950>
- Falcao, M. B., Cimerman, S., Luz, K. G., Chebabo, A., Brigido, H. A., Lobo, I. M., ... Bandeira, A. C. (2016). Management of infection by the Zika virus. *Annals of Clinical Microbiology and Antimicrobials*, 15(1), 57. <http://doi.org/10.1186/s12941-016-0172-y>
- Fauci, A. S., & Morens, D. M. (2016). Zika Virus in the Americas — Yet Another Arbovirus Threat. *New England Journal of Medicine*, 374(7), 601–604. <http://doi.org/10.1056/NEJMp1600297>
- Gabaglia, C. R. (2017). Zika virus and diagnostics. *Current Opinion in Pediatrics*, 29(1), 107–113. <http://doi.org/10.1097/MOP.0000000000000446>
- Grischott, F., Puhan, M., Hatz, C., & Schlagenhauf, P. (2016). Non-vector-borne transmission of Zika virus: A systematic review. *Travel Medicine and Infectious Disease*, 14(4), 313–330. <http://doi.org/10.1016/j.tmaid.2016.07.002>
- Haddow, A. D., & Woodall, J. P. (2016). Distinguishing between Zika and Spondweni viruses. *Bulletin of the World Health Organization*, 94(10), 711–711A. <http://doi.org/10.2471/BLT.16.181503>
- Hamel, R., Liégeois, F., Wichit, S., Pompon, J., Diop, F., Talignani, L., ... Missé, D. (2016). Zika virus: epidemiology, clinical features and host-virus interactions. *Microbes and Infection*, 18(7–8), 441–449.

<http://doi.org/10.1016/j.micinf.2016.03.009>

- Hamer, D. H., Wilson, M. E., Jean, J., & Chen, L. H. (2017). Epidemiology, Prevention, and Potential Future Treatments of Sexually Transmitted Zika Virus Infection. *Current Infectious Disease Reports*, 19(4). <http://doi.org/10.1007/s11908-017-0571-z>
- Hanzlik, E., & Gigante, J. (2017). Microcephaly. *Children*, 4(6), 47. <http://doi.org/10.3390/children4060047>
- Hayes, E. B. (2009). Zika virus outside Africa. *Emerging Infectious Diseases*, 15(9), 1347–1350. <http://doi.org/10.3201/eid1509.090442>
- He, A., Brasil, P., Siqueira, A. M., Calvet, G. A., & Kwatra, S. G. (2017). The Emerging Zika Virus Threat: A Guide for Dermatologists. *American Journal of Clinical Dermatology*, 18(2), 231–236. <http://doi.org/10.1007/s40257-016-0243-z>
- Hercik, K., Brynda, J., Nencka, R., & Boura, E. (2017). Structural basis of Zika virus methyltransferase inhibition by sinefungin. *Archives of Virology*, 162(7), 2091–2096. <http://doi.org/10.1007/s00705-017-3345-x>
- Heukelbach, J., Alencar, C. H., Kelvin, A. A., de Oliveira, W. K., & de Góes Cavalcanti, L. P. (2016). Zika virus outbreak in Brazil. *Journal of Infection in Developing Countries*, 10(2), 116–120. <http://doi.org/10.3855/jidc.8217>
- Jimenez, A., Shaz, B. H., & Bloch, E. M. (2017). Zika Virus and the Blood Supply: What Do We Know? *Transfusion Medicine Reviews*, 31(1), 1–10. <http://doi.org/10.1016/j.tmr.2016.08.001>
- Kindhauser, M., Allen, T., Frank, V., Santhana, R., & Dye, C. (2016). Zika: The origin and spread of a mosquito-borne virus. *Bulletin of the World Health Organization*, (February), 675–686. <http://doi.org/10.2471/BLT.16.171082>
- Korzeniewski, K., Juszczak, D., & Zwolińska, E. (2016). Zika — another threat on the epidemiological map of the world. *International Maritime Health*, 67(1), 31–37. <http://doi.org/10.5603/IMH.2016.0007>
- Lanciotti, R. S., Kosoy, O. L., Laven, J. J., Velez, J. O., Lambert, A. J., Johnson, A. J., ... Duffy, M. R. (2008). Genetic and serologic properties of Zika virus associated

- with an epidemic, Yap State, Micronesia, 2007. *Emerging Infectious Diseases*, 14(8), 1232–1239. <http://doi.org/10.3201/eid1408.080287>
- Lu, G., & Gong, P. (2017). A structural view of the RNA-dependent RNA polymerases from the Flavivirus genus. *Virus Research*, 234, 34–43. <http://doi.org/10.1016/j.virusres.2017.01.020>
- MacNamara, F. . (1954). Zika virus : A report on three cases of human infection during an epidemic of jaundice in Nigeria. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*, 48(2), 139–145. [http://doi.org/10.1016/0035-9203\(54\)90006-1](http://doi.org/10.1016/0035-9203(54)90006-1)
- Mailles, A., Stahl, J.-P., & Bloch, K. C. (2017). Update and new insights in encephalitis. *Clinical Microbiology and Infection*. <http://doi.org/10.1016/j.cmi.2017.05.002>
- Marcondes, C. B., Fátima, M. De, Melo, F. De, Zanluca, C., Melo, V. C. A. de, Mosimann, A. L. P., ... Soediono, B. (2015). Saúde na mídia Saúde na mídia. *Emerging Infectious Diseases*, 21(1), 1–5. <http://doi.org/10.1111/1469-0691.12707>
- Ming, G., Tang, H., & Song, H. (2016). Advances in Zika Virus Research: Stem Cell Models, Challenges, and Opportunities. *Cell Stem Cell*, 19(6), 690–702. <http://doi.org/10.1016/j.stem.2016.11.014>
- Muller, D. A., & Young, P. R. (2013). The flavivirus NS1 protein: Molecular and structural biology, immunology, role in pathogenesis and application as a diagnostic biomarker. *Antiviral Research*, 98(2), 192–208. <http://doi.org/10.1016/j.antiviral.2013.03.008>
- Munjal, A., Khandia, R., Dhama, K., Sachan, S., Karthik, K., Tiwari, R., ... Joshi, S. K. (2017). Advances in Developing Therapies to Combat Zika Virus: Current Knowledge and Future Perspectives. *Frontiers in Microbiology*, 8(AUG), 1–19. <http://doi.org/10.3389/fmicb.2017.01469>
- Musso, D. (2015). Zika virus transmission from French Polynesia to Brazil. *Emerging Infectious Diseases*, 21(10), 1887–1889. <http://doi.org/10.3201/eid2110.151125>
- Musso, D., & Gubler, D. J. (2016). Zika Virus. *Clinical Microbiology Reviews*, 29(3),

487–524. <http://doi.org/10.1128/CMR.00072-15>

- Musso, D., Nhan, T., Robin, E., Roche, C., Bierlaire, D., Zisou, K., ... Broult, J. (2014). Potential for Zika virus transmission through blood transfusion demonstrated during an outbreak in French Polynesia, November 2013 to February 2014. *Eurosurveillance*, *19*(14), 20761. <http://doi.org/10.2807/1560-7917.ES2014.19.14.20761>
- Musso, D., Nilles, E. J., & Cao-Lormeau, V. M. (2014). Rapid spread of emerging Zika virus in the Pacific area. *Clinical Microbiology and Infection*, *20*(10), O595–O596. <http://doi.org/10.1111/1469-0691.12707>
- Musso, D., Roche, C., Nhan, T. X., Robin, E., Teissier, A., & Cao-Lormeau, V. M. (2015). Detection of Zika virus in saliva. *Journal of Clinical Virology*, *68*, 53–55. <http://doi.org/10.1016/j.jcv.2015.04.021>
- Musso, D., Roche, C., Robin, E., Nhan, T., Teissier, A., & Cao-Lormeau, V. M. (2015). Potential sexual transmission of zika virus. *Emerging Infectious Diseases*, *21*(2), 359–361. <http://doi.org/10.3201/eid2102.141363>
- Nascimento, O. J. M., & da Silva, I. R. F. (2017). Guillain–Barré syndrome and Zika virus outbreaks. *Current Opinion in Neurology*, *1*. <http://doi.org/10.1097/WCO.0000000000000471>
- Newman, C., Friedrich, T. C., & O'Connor, D. H. (2017). Macaque monkeys in Zika virus research: 1947-present. *Current Opinion in Virology*, *25*, 34–40. <http://doi.org/10.1016/j.coviro.2017.06.011>
- Pan American Health Organisation. (2015). Neurological syndrome, congenital malformations, and Zika virus infection. Implications for public health in the Americas. [Consultado a 25 de Setembro de 2017] Disponível em http://www.paho.org/hq/index.php?option=com_docman&task=doc_view&Itemid=270&gid=32405&lang=en
- Passi, D., Sharma, S., Dutta, S. R., & Ahmed, M. (2017). Zika virus diseases - the new face of an ancient enemy as global public health emergency (2016): Brief review and recent updates. *International Journal of Preventive Medicine*, *2017*(FEBRUARY). <http://doi.org/10.4103/2008-7802.199641>

- Paul, D., & Bartenschlager, R. (2015). Flaviviridae Replication Organelles: Oh, What a Tangled Web We Weave. *Annual Review of Virology*, 2(1), 289–310. <http://doi.org/10.1146/annurev-virology-100114-055007>
- Perera, R., Khaliq, M., & Kuhn, R. J. (2008). Closing the door on flaviviruses: Entry as a target for antiviral drug design. *Antiviral Research*, 80(1), 11–22. <http://doi.org/10.1016/j.antiviral.2008.05.004>
- Petersen, E., Wilson, M. E., Touch, S., McCloskey, B., Mwaba, P., Bates, M., ... Zumla, A. (2016). Rapid Spread of Zika Virus in The Americas - Implications for Public Health Preparedness for Mass Gatherings at the 2016 Brazil Olympic Games. *International Journal of Infectious Diseases*, 44(May 2015), 11–15. <http://doi.org/10.1016/j.ijid.2016.02.001>
- Petersen, L. R., Jamieson, D. J., Powers, A. M., & Honein, M. A. (2016). Zika Virus. *New England Journal of Medicine*, 374(16), 1552–1563. <http://doi.org/10.1056/NEJMr1602113>
- Pinto Junior, V. L., Luz, K., Parreira, R., & Ferrinho, P. (2015). Vírus Zika: Revisão para Clínicos. *Acta Médica Portuguesa*, 28(6), 760. <http://doi.org/10.20344/amp.6929>
- Plourde, A. R., & Bloch, E. M. (2016). A Literature Review of Zika Virus. *Emerging Infectious Diseases*, 22(7), 1185–1192. <http://doi.org/10.3201/eid2207.151990>
- Possas, C. (2016). Zika: what we do and do not know based on the experiences of Brazil. *Epidemiology and Health*, 38(May 2015), e2016023. <http://doi.org/10.4178/epih.e2016023>
- Possas, C., Brasil, P., Marzochi, M. C. A., Tanuri, A., Martins, R. M., Marques, E. T. A., ... Homma, A. (2017). Zika puzzle in Brazil: Peculiar conditions of viral introduction and dissemination - A review. *Memorias Do Instituto Oswaldo Cruz*, 112(5), 319–327. <http://doi.org/10.1590/0074-02760160510>
- Rabaan, A. A., Bazzi, A. M., Al-Ahmed, S. H., Al-Ghaith, M. H., & Al-Tawfiq, J. A. (2017). Overview of Zika infection, epidemiology, transmission and control measures. *Journal of Infection and Public Health*, 10(2), 141–149. <http://doi.org/10.1016/j.jiph.2016.05.007>

- Rather, I. A., Lone, J. B., Bajpai, V. K., Paek, W. K., & Lim, J. (2017). ZIKA virus: An emerging worldwide threat. *Frontiers in Microbiology*, 8(JUL), 1–7. <http://doi.org/10.3389/fmicb.2017.01417>
- Relich, R. F., & Loeffelholz, M. (2017). Zika Virus. *Clinics in Laboratory Medicine*, 37(2), 253–267. <http://doi.org/10.1016/j.cll.2017.01.002>
- Saiz, J. C., Vázquez-Calvo, Á., Blázquez, A. B., Merino-Ramos, T., Escribano-Romero, E., & Martín-Acebes, M. A. (2016). Zika virus: The latest newcomer. *Frontiers in Microbiology*, 7(APR), 1–19. <http://doi.org/10.3389/fmicb.2016.00496>
- Salehuddin, A. R., Haslan, H., Mamikutty, N., Zaidun, N. H., Azmi, M. F., Senin, M. M., ... Thent, Z. C. (2017). Zika virus infection and its emerging trends in Southeast Asia. *Asian Pacific Journal of Tropical Medicine*, 10(3), 211–219. <http://doi.org/10.1016/j.apjtm.2017.03.002>
- Saw, W. G., Pan, A., Subramanian Manimekalai, M. S., & Grüber, G. (2017). Structural features of Zika virus non-structural proteins 3 and -5 and its individual domains in solution as well as insights into NS3 inhibition. *Antiviral Research*, 141, 73–90. <http://doi.org/10.1016/j.antiviral.2017.02.005>
- Secretaria de Vigilância em Saúde – Ministério da Saúde. (2016). Protocolo de vigilância e resposta à ocorrência de microcefalia e/ou alterações do sistema nervoso central (SNC). [Consultado a 3 de Outubro de 2017] Disponível em <http://combateaedes.saude.gov.br/images/sala-de-situacao/Microcefalia-Protocolo-de-vigilancia-e-resposta-10mar2016-18h.pdf>
- Secretaria de Vigilância em Saúde – Ministério da Saúde. (2017a). Boletim Epidemiológico-Monitoramento dos casos de dengue, febre de chikungunya e febre pelo vírus Zika até a Semana Epidemiológica 35, 2017. [Consultado a 2 de Outubro de 2017] Disponível em <http://portalarquivos.saude.gov.br/images/pdf/2017/setembro/15/2017-028-Monitoramento-dos-casos-de-dengue--febre-de-chikungunya-e-febre-pelo-virus-Zika-ate-a-Semana-Epidemiologica-35.pdf>
- Secretaria de Vigilância em Saúde – Ministério da Saúde. (2017b). Boletim Epidemiológico-Monitoramento dos casos de dengue, febre de chikungunya e

- febre pelo vírus Zika até a Semana Epidemiológica 52, 2016. [Consultado a 3 de Outubro de 2017] Disponível em <http://portalarquivos.saude.gov.br/images/pdf/2017/abril/06/2017-002-Monitoramento-dos-casos-de-dengue--febre-de-chikungunya-e-febre-pelo-v--rus-Zika-ate-a-Semana-Epidemiologica-52--2016.pdf>
- Secretaria de Vigilância em Saúde – Ministério da Saúde. (2017c). Boletim Epidemiológico-Monitoramento integrado de alterações no crescimento e desenvolvimento relacionadas à infecção pelo vírus Zika e outras etiologias infecciosas, até a Semana Epidemiológica 28/2017. [Consultado a 6 de Outubro de 2017] Disponível em http://portalarquivos.saude.gov.br/images/pdf/2017/agosto/16/BE-2017_024-Monitoramento-integrado-de-alteracoes-no-crescimento-e-desenvolvimento-relacionadas-a-infeccao-pelo-virus-Zika.pdf
- Sharma, A., & Lal, S. K. (2017). Zika virus: Transmission, detection, control, and prevention. *Frontiers in Microbiology*, 8(FEB), 1–14. <http://doi.org/10.3389/fmicb.2017.00110>
- Simmonds, P., Becher, P., Bukh, J., Gould, E. A., Meyers, G., Monath, T., ... Ictv Report Consortium. (2017). ICTV Virus Taxonomy Profile: Flaviviridae. *The Journal of General Virology*, 98(1), 2–3. <http://doi.org/10.1099/jgv.0.000672>
- Singh, R. K., Dhama, K., Malik, Y. S., Ramakrishnan, M. A., Karthik, K., Tiwari, R., ... Joshi, S. K. (2016a). Zika virus – emergence, evolution, pathology, diagnosis, and control: current global scenario and future perspectives – a comprehensive review. *Veterinary Quarterly*, 36(3), 150–175. <http://doi.org/10.1080/01652176.2016.1188333>
- Singh, R. K., Dhama, K., Malik, Y. S., Ramakrishnan, M. A., Karthik, K., Tiwari, R., ... Joshi, S. K. (2016b). Zika virus – emergence, evolution, pathology, diagnosis, and control: current global scenario and future perspectives – a comprehensive review. *Veterinary Quarterly*, 36(3), 150–175. <http://doi.org/10.1080/01652176.2016.1188333>
- Sirohi, D., Chen, Z., Sun, L., Klose, T., Pierson, T. C., Rossmann, M. G., & Kuhn, R. J. (2016). The 3.8 Å resolution cryo-EM structure of Zika virus. *Science*, 352(6284),

467–470. <http://doi.org/10.1126/science.aaf5316>

Smith, D. E., Beckham, J. D., Tyler, K. L., & Pastula, D. M. (2016). Zika virus disease for neurologists. *Neurology: Clinical Practice*, 6(6), 515–522. <http://doi.org/10.1212/CPJ.0000000000000307>

Smithburn, K. C. (1952). Neutralizing antibodies against certain recently isolated viruses in the sera of human beings residing in East Africa. *J Immunol*, 69(2), 223–234. Retrieved from <http://www.jimmunol.org/content/69/2/223.full.pdf>

Song, B. H., Yun, S. I., Woolley, M., & Lee, Y. M. (2017). Zika virus: History, epidemiology, transmission, and clinical presentation. *Journal of Neuroimmunology*, 308, 50–64. <http://doi.org/10.1016/j.jneuroim.2017.03.001>

Torres, J. R., Murillo, J., & Bofill, L. (2016). The ever changing landscape of zika virus infection. Learning on the fl. *International Journal of Infectious Diseases*, 51, 1–13. <http://doi.org/10.1016/j.ijid.2016.09.001>

Vasilakis, N., & Weaver, S. C. (2017). Flavivirus transmission focusing on Zika. *Current Opinion in Virology*, 22, 30–35. <http://doi.org/10.1016/j.coviro.2016.11.007>

Wang, A., Thurmond, S., Islas, L., Hui, K., & Hai, R. (2017). Zika virus genome biology and molecular pathogenesis. *Emerging Microbes & Infections*, 6(3), e13. <http://doi.org/10.1038/emi.2016.141>

Wang, J. Z., Guo, X. H., & Xu, D. G. (2017). Anatomical, animal, and cellular evidence for Zika-induced pathogenesis of fetal microcephaly. *Brain and Development*, 39(4), 294–297. <http://doi.org/10.1016/j.braindev.2016.10.012>

Wijdicks, E. F. M., & Klein, C. J. (2017). Guillain-Barré Syndrome. *Mayo Clinic Proceedings*, 92(3), 467–479. <http://doi.org/10.1016/j.mayocp.2016.12.002>

World Health Organization (WHO). (2016a). Guillain-Barré syndrome – Brazil. [Consultado a 30 de Setembro de 2017] Disponível em <http://www.who.int/csr/don/8-february-2016-gbs-brazil/en/>

World Health Organization (WHO). (2016b). Situation Report. Zika virus Microcephaly Guillain-Barré syndrome 1 September 2016. [Consultado a 28 de Setembro de

- 2017] Disponível em <http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/249597/1/zikasitrep1Sept16-eng.pdf?ua=1>
- World Health Organization (WHO). (2016c). Testes de laboratório para a infecção pelo vírus Zika. [Consultado a 8 de Outubro de 2017] Disponível em http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/204671/6/WHO_ZIKV_LAB_16.1_por.pdf
- World Health Organization (WHO). (2016d). ZIKA VIRUS OUTBREAK GLOBAL RESPONSE Interim report. [Consultado a 15 de Setembro 2017] Disponível em http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/207474/1/WHO_ZIKV_SRF_16.2_eng.pdf?ua=1
- World Health Organization (WHO). (2017). Situation report: Zika virus, microcephaly, Guillain-Barré Syndrome. [Consultado a 24 de Setembro de 2017] Disponível em <http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/254714/1/zikasitrep10Mar17-eng.pdf?ua=1>
- Wu, J., Liu, W., Gong, P., & Gong, P. (2015). A structural overview of RNA-dependent RNA polymerases from the Flaviviridae family. *International Journal of Molecular Sciences*, 16(6), 12943–12957. <http://doi.org/10.3390/ijms160612943>
- Ye, Q., Liu, Z.-Y., Han, J.-F., Jiang, T., Li, X.-F., & Qin, C.-F. (2016). Genomic characterization and phylogenetic analysis of Zika virus circulating in the Americas. *Infection, Genetics and Evolution*, 43(June), 43–49. <http://doi.org/10.1016/j.meegid.2016.05.004>
- Yuki, N., & Hartung, H.-P. (2012). Guillain–Barré Syndrome. *New England Journal of Medicine*, 366(24), 2294–2304. <http://doi.org/10.1056/NEJMra1114525>
- Yun, S. I., & Lee, Y. M. (2017). Zika virus: An emerging flavivirus. *Journal of Microbiology*, 55(3), 204–219. <http://doi.org/10.1007/s12275-017-7063-6>