

RESSALVA

Atendendo solicitação do autor, o texto completo desta dissertação será disponibilizado somente a partir de 25/02/2021.



UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA
"JÚLIO DE MESQUITA FILHO"
Câmpus de São José do Rio Preto

Lucas Rodrigues de Carvalho

Análise da presença do Zika vírus em pacientes sintomáticos e sem sintomas
clínicos para arboviroses

São José do Rio Preto

2019

Lucas Rodrigues de Carvalho

Análise da presença do Zika vírus em pacientes sintomáticos e sem sintomas clínicos para arboviroses

Dissertação apresentada como parte dos requisitos para obtenção do título de Mestre em Biociências, junto ao Programa de Pós-Graduação em Biociências, do Instituto de Biociências, Letras e Ciências Exatas da Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”, Câmpus de São José do Rio Preto.

Financiadora CNPq – Proc. 131910/2017-5

Orientadora: Prof^a. Dr^a. Paula Rahal

Coorientadoras: Prof^a. Dr^a. Cintia Bittar Oliva

Prof^a. Dr^a. Marília de Freitas Calmon Saiki

São José do Rio Preto

2019

C331a

Carvalho, Lucas Rodrigues de

Análise da presença de Zika vírus em pacientes sintomáticos e sem sintomas clínicos para arboviroses / Lucas Rodrigues de Carvalho. -- São José do Rio Preto, 2019

76 f. : il., tabs., mapas

Dissertação (mestrado) - Universidade Estadual Paulista (Unesp), Instituto de Biociências Letras e Ciências Exatas, São José do Rio Preto

Orientadora: Paula Rahal

1. Virologia. 2. Genética Molecular. 3. Zika vírus. 4. Diagnóstico. I. Título.

Sistema de geração automática de fichas catalográficas da Unesp. Biblioteca do Instituto de Biociências Letras e Ciências Exatas, São José do Rio Preto. Dados fornecidos pelo autor(a).

Essa ficha não pode ser modificada.

Lucas Rodrigues de Carvalho

Análise da presença do Zika vírus em pacientes sintomáticos e sem sintomas
clínicos para arboviroses

Dissertação apresentada como parte dos requisitos para obtenção do título de Mestre em Biociências, junto ao Programa de Pós-Graduação em Biociências, do Instituto de Biociências, Letras e Ciências Exatas da Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”, Câmpus de São José do Rio Preto.

Financiadora CNPq – Proc 131910/2017-5

Comissão Examinadora

Profa. Dra. Paula Rahal
UNESP – Câmpus de São José do Rio Preto
Orientadora

Profa. Dra. Cassia Fernanda Estofolete
FAMERP – São José do Rio Preto

Prof. Dr. Ricardo Barros Mariutti
UNESP – Câmpus de Rio Claro

São José do Rio Preto
25 de fevereiro de 2019

DEDICATÓRIA

Dedico este trabalho aos meus pais, Carla e Antonio, e a minha irmã, Luana, que nunca mediram esforços, amor e tempo, e sempre estiveram presentes em todas as alegrias da minha vida. As pessoas com quem compartilho felicidades, prazeres e um lar.

AGRADECIMENTOS

A Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho” Campus de São José do Rio Preto – Instituto de Biociências, Letras e Ciências Exatas, pelo oferecimento de estudo de alta qualidade, ótima estrutura física, excelente corpo docente e servidores que me inspiram diariamente em minha graduação e formação.

A minha orientadora Profa. Dra. Paula Rahal, pelo exemplo de profissionalismo, dedicação e esforço. Pela oportunidade de realizar este projeto de pesquisa que me proporcionou tamanho crescimento pessoal e profissional.

As minhas coorientadoras Profa. Dra. Cintia Bittar Oliva e Profa. Dra. Marília de Freitas Calmon Saiki.

A todos pacientes inseridos nesse estudo. Anônimos do cotidiano que acreditam no poder da ciência.

A todos os funcionários da UPA – Mirassol. Aos auxiliares de limpeza, médicos, enfermeiros e técnicos de enfermagem. No qual destaco o auxílio oferecido pela exímia profissional Ismênia. Com os quais compartilhei inúmeras segundas e terças na luta constante pela coleta de amostras.

A Bianca e Pamêla, pelo auxílio no processamento e realização de extrações e PCR em Tempo Real.

Ao Prof. Dr. Maurício Lacerda Nogueira e Dra. Ana Carolina Bernardes Terzian pela realização dos PCR em Tempo Real Multiplex (*Fourplex*) para detecção de possíveis coinfeções por DENV.

A minha família, sem a qual jamais teria alcançado todos os louros conquistados. Aos meus pais, Carla e Antonio, nos quais me espelho diariamente e tomo como exemplo a ser seguido. A minha irmã, Luana, pela parceria e amor compartilhado nos anos decorridos. Luna, Leco, Lucius, Lili, Lara e Lola, alegrias e irmãos de alma. Meus agradecimentos.

Aos companheiros de Laboratório: Ágata, Ana, Ana Emília, Bárbaras Florianos, Carina, Daiane, Dayla, Francielly, Gregory, Guilherme, Gustavo, Igor, Lenira, Maria Letícia, Mariana, Nayara, Tairine, Tamara, Paola, Patrícia, Rafael, Ricardo. Diariamente trocando experiências que somaram ao meu aprendizado.

Aos meus amigos com os quais compartilhei experiências, alegrias, angústias e felicidades. Nos quais destaco aqueles que estiveram presentes comigo até o fim, Rafaela, Andreia, Luiz Fernando, Beatriz, Tatiane, Maxwell, Guilherme, Bruno, Juliana, Natália, Leticia, Maryanna, Geisla, Talita, Fernando, Olavo, Ana Gauy e Marcela. Fundamentais para as discussões acaloradas e os lazares do dia a dia.

Ao Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq) pelo auxílio financeiro e apoio concedido (CNPq – Proc 131910/2017-5).

EPÍGRAFE

“Não é no silêncio que os homens se fazem, mas na palavra, no trabalho, na ação-reflexão.”

Paulo Freire (1987, p. 78)

RESUMO

O Zika vírus (ZIKV), pertencente à família *Flaviviridae*, gênero *Flavivirus*, é um dos arbovírus transmitidos por mosquitos hematófagos do gênero *Aedes*. Durante a epidemia de Zika no Brasil foi observado um aumento de quase 20 vezes nos casos reportados de microcefalia em fetos, levando a OMS a declarar estado de emergência global. A expansão do Zika vírus (ZIKV) pelas Américas ressalta a importância da vigilância e monitoramento de doenças emergentes. Uma vez reportado que cerca de 80% das pessoas infectadas pelo vírus não apresentam sintomas, o presente estudo coletou amostras de soro e urina de pacientes sintomáticos e de urina de pacientes sem sintomas clínicos para arboviroses na Unidade de Pronto Atendimento do município de Mirassol/SP. As amostras de sangue e urina foram processadas no Laboratório de Estudos Genômicos (IBILCE/UNESP). Após a extração do RNA viral, elas foram testadas para presença de ZIKV por meio da técnica de RT-qPCR. As amostras positivas para ZIKV em soro foram avaliadas para coinfeção por DENV. Por meio de questionários, foram avaliados os sintomas apresentados pelos pacientes e construídos mapas georreferenciados para avaliar a distribuição do vírus. Dos 141 pacientes sintomáticos e dos 447 sem sintomas clínicos, 9,9% e 6,6% foram positivos para ZIKV, respectivamente. No total, a presença de ZIKV foi vista em 7,5% dos pacientes coletados, compreendidas em 32% no grupo de pacientes sintomáticos e 68% no grupo de sem sintomas clínicos. Dos pacientes avaliados para possível coinfeção, 8,7% apresentaram coinfeção por ZIKV/DENV-2. Os sintomas mais relatados pelos pacientes sintomáticos positivos para ZIKV foram dores musculares, dor nos olhos e febre. Os mapas georreferenciados revelaram que duas regiões compreenderam 46% dos casos positivos no município de Mirassol. O uso concomitante de amostras de soro e urina para diagnósticos de arboviroses são importantes para revelar casos positivos subnotificados em pacientes. Destaca-se a importância de um diagnóstico específico e laboratorial mais efetivo por meio da utilização de amostras de soro e urina de pacientes para revelar casos positivos sub-notificados em pacientes. Ademais, nossos dados são importantes para articulação e desenvolvimento de campanhas de vigilância, controle de vetores e de possíveis doenças associadas com o objetivo de prever novas emergências epidemiológicas no mesmo município e em municípios vizinhos.

Palavras-chave: Zika vírus, ZIKV, sintomáticos, sem sintomas clínicos, sangue, soro, urina, diagnóstico, coinfeção.

ABSTRACT

Zika virus (ZIKV), family *Flaviviridae*, genus *Flavivirus*, is one of the arboviruses transmitted by hematophagous mosquitoes of the genus *Aedes*. During the Zika epidemic in Brazil an almost 20-fold increase was observed in reported cases of microcephaly in fetuses, leading to WHO declaring a state of global emergency. The expansion of the Zika virus (ZIKV) across the Americas underscores the importance of surveillance and monitoring of emerging diseases. Recent studies reported that about 80% of people infected with the virus do not present symptoms, thus the present study collected serum and urine samples from symptomatic and urine patients from patients with no clinical symptoms for arboviruses at the Emergency Care Unit in the municipality of Mirassol/SP. Blood and urine samples were processed in the Laboratory of Genomic Studies (IBILCE/UNESP). After extraction of viral RNA, they were tested for the presence of ZIKV by RT-qPCR reaction. ZIKV positive serum samples were also evaluated for DENV coinfection. Through questionnaires, the symptoms presented by the patients were evaluated and georeferenced maps were constructed to evaluate the distribution of the virus. Of the 141 symptomatic patients and 447 without clinical symptoms, 9.9% and 6.6% were positive for ZIKV, respectively. In total, the presence of ZIKV was seen in 7.5% of the patients collected, comprised in 32% of symptomatic patients and 68% of those without clinical symptoms. Of the patients evaluated for possible coinfection, 8,7% were coinfecting with ZIKV/DENV-2. The most reported symptoms by symptomatic patients positive for ZIKV were muscle pain, eye pain and fever. The georeferenced maps revealed that two regions comprised 46% of the positive cases in the municipality of Mirassol. The concomitant use of serum and urine samples for arbovirus diagnoses are important to reveal underreported positive cases in patients. The importance of a more specific and laboratory diagnosis through the use of serum and urine samples from patients to reveal sub-notified positive cases in patients is emphasized. In addition, our data are important for articulation and development of surveillance campaigns, vector control and possible diseases associated with the objective of predicting new epidemiological emergencies in the same municipality and in neighboring municipalities.

Key words: Zika virus, ZIKV, symptomatic, without clinical symptoms, blood, serum, urine, diagnosis, coinfection.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

- Figura 1.** Mapa mostrando a distribuição mundial reportada de arboviroses. JEV: *Japanese encephalitis virus*; DENV: *Dengue virus*; YFV: *Yellow fever virus*; ZIKV: *Zika virus*; CHIKV: *Chikungunya virus*; RVFV: *Rift Valley fever virus*; MAYV: *Mayaro virus*; OROV: *Oropouche virus*.....**16**
- Figura 2. Estrutura do vírus Zika e seu genoma.** O vírus Zika apresenta 7 proteínas não estruturais (NS1, NS2A, NS2B, NS3, NS4A, NS4B e NS5) e três estruturais (C, prM, E).....**21**
- Figura 3.** Número de amostras coletadas e amostras positivas por mês dos pacientes sintomáticos.....**36**
- Figura 4.** Número de amostras coletadas e amostras positivas por mês dos pacientes sem sintomas clínicos para arboviroses.....**40**
- Figura 5.** Número de pacientes positivos e respectiva porcentagem para ZIKV de acordo com o mês e com o quadro clínico apresentado no momento da coleta.....**43**
- Figura 6.** Número de amostras coletadas e amostras positivas por mês de todos os pacientes inseridos no estudo.....**43**
- Figura 7.** Porcentagem de sintomas declarados no momento da coleta por pacientes sintomáticos e sem sintomas clínicos para arboviroses positivos para ZIKV.....**44**
- Figura 8.** Distribuição dos pacientes positivos no interior do Brasil.....**46**
- Figura 9.** Distribuição dos pacientes positivos no interior do estado de São Paulo.....**47**
- Figura 10.** Distribuição dos pacientes positivos no município de Mirassol/SP. Regiões 1 e 2 correspondidas por um raio de 765m para bairros residenciais do município.....**48**
- Figura 11.** Índices de precipitação, temperaturas máximas, médias e mínimas do ano de 2018 do município de Mirassol/SP.....**49**

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Avaliação do Índice de Breteau nos anos de 2016, 2017 e 2018 no município de Mirassol.....	28
Tabela 2. Sonda e Oligonucleotídeos iniciadores utilizados nas reações de OneStep-qPCR para detecção de ZIKV.....	32
Tabela 3. Etapas da ciclagem da mistura do preparado para PCR em Tempo Real para ZIKV.....	33
Tabela 4. Dados epidemiológicos dos 141 pacientes sintomáticos para arboviroses.....	35
Tabela 5. Quantidade de pacientes positivos para ZIKV de acordo com os fluidos.....	35
Tabela 6. Quantidade de dias de sintomas apresentados pelos pacientes positivos para ZIKV. Amarelo: pacientes positivos apenas em urina; Laranja: pacientes positivos apenas em soro; Azul: pacientes positivos em soro e urina; d: dias; - : não apresentou sintomas e x : apresentou sintomas, mas não se recorda há quantos dias.....	37
Tabela 7. Dados de coinfeção de ZIKV e DENV-2. Cor azul: ZIKV (urina) – DENV-2 (soro e urina); laranja: ZIKV (soro) – DENV-2 (soro); roxo: ZIKV (soro) – DENV-2 (soro e urina) e amarelo: ZIKV (urina) – DENV-2 (soro).....	38
Tabela 8. Dados epidemiológicos dos 447 pacientes sintomáticos para arboviroses.....	39
Tabela 9. Quantidade de dias de sintomas apresentados pelos pacientes sem sintomas clínicos para arboviroses positivos para ZIKV. d: dias; - : não apresentou sintomas e x : apresentou sintomas, mas não se recorda há quantos dias.....	41
Tabela 10. Dados epidemiológicos dos 30 pacientes positivos para ZIKV.....	42
Tabela 11. Sinmatologia dos pacientes positivos para arboviroses inseridos no estudo.....	45

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ADE - Aprimoramento dependente de anticorpos

ADL – Avaliação de Densidade Larvária

C – Proteína de capsídeo

CHIKV – *Chikungunya virus*

CZS – Síndromes Congênitas do Zika

DENV – *Dengue virus*

DENV-1 – Dengue sorotipo 1

DENV-2 – Dengue sorotipo 2

DENV-3 – Dengue sorotipo 3

DENV-4 – Dengue sorotipo 4

E – Proteína de envelope

ELISA – Enzyme-Linked Immunosorbent Assay (ensaio de imunoabsorção enzimática)

G/RCF – G/Relative Centrifugal Force

IBGE – Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística

IBILCE – Instituto de Biociências, Letras e Ciências Exatas

JEV – *Japanese encephalitis virus*

LIRAA – Levantamento Rápido do Índice de Infestação por *Aedes aegypti*

MAYV – *Mayaro virus*

OMS – Organização Mundial da Saúde

ORF – Matriz de leitura aberta

OROV – *Oropouche virus*

prM – Pré membrana/membrana

PRNT – Teste de neutralização de redução de placa

qPCR – Reação em cadeia da polimerase em tempo real ou quantitativo

RT-PCR – Reverse transcription polymerase chain reaction (transcriptase reversa reação em cadeia da polimerase)

RVFV – *Rift Valley fever virus*

SE – Semana epidemiológica

SGB – Síndrome de Guillain-Barré

TCLE – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

UNESP – Universidade Estadual Paulista

UPA – Unidade de Pronto Atendimento

UTR – Regiões não traduzíveis

WNV – *West Nile virus*

YFV – *Yellow fever virus*

ZIKV – *Zika virus*

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	16
1.1. Arbovírus	16
1.2. Epidemiologia: histórico e epidemias do <i>Zika virus</i>	17
1.3. ZIKV no Brasil	18
1.4. Sinais Clínicos	20
1.5. O vírus	21
1.6 Interação vírus-célula hospedeira	22
1.7 Patogênese	23
1.8. Transmissão do ZIKV	24
1.8.1. Vetorial	24
1.8.2. Independente de vetor	24
1.9. Diagnóstico e monitoramento	26
1.10 Epidemiologia de arboviroses no município de Mirassol	27
2. OBJETIVOS	31
2.1 Objetivo geral	31
2.2 Objetivos específicos	31
3. MATERIAIS E MÉTODOS	31
3.1 Comitê de Ética em Pesquisa	31
3.2 Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE)	31
3.3 Casuística e processamento das amostras	32
3.4 Processamentos das amostras	32
3.5 Extrações de RNA	33
3.6 Reação em Cadeia da Polimerase em Tempo Real (qPCR)	34
3.7 Acompanhamentos de pacientes positivos	35
3.8 Confeções de mapas georreferenciados para avaliação da distribuição de ZIKV no município	35
3.9 Análises Estatísticas	36
4. RESULTADOS	37
4.1 Pacientes sintomáticos	37
4.2 Pacientes sem sintomas clínicos para arboviroses	41
4.3 Análises dos pacientes positivos para ZIKV	44
4.4 Acompanhamentos de pacientes positivos	47
4.5 Distribuição temporal e espacial de ZIKV	48
4.6 Medições climáticas e pluviométricas	51

5. DISCUSSÃO	52
6. CONCLUSÕES.....	58
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	60
ANEXOS	75

1. INTRODUÇÃO

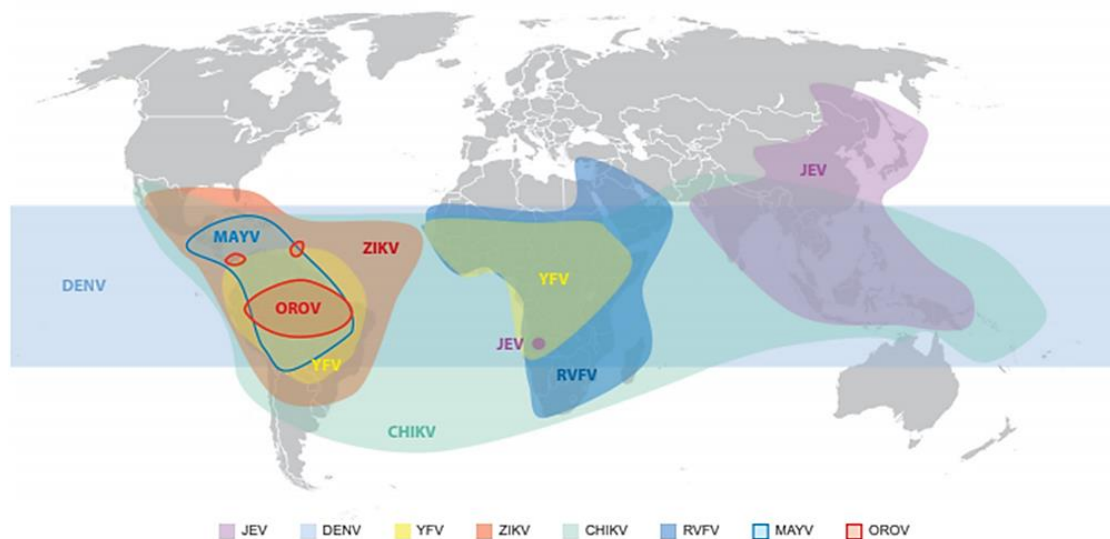
1.1. Arbovírus

Os arbovírus (*Arthropod-borne virus*) são vírus transmitidos por artrópodes hematófagos a hospedeiros vertebrados (Weaver e Reisen, 2010). A rápida urbanização tropical associada a precarização das condições sanitárias está diretamente relacionada a emergência dos arbovírus, uma vez que a criação de ilhas de calor urbana favorece a expansão dos insetos vetores e a transmissão viral (Weaver e Reisen, 2010; Hubalek *et al.*, 2014). São considerados os principais responsáveis por problemas de saúde pública, econômica e social em todo o mundo, causando epidemias e surtos esporádicos de doenças, afetando populações humanas e, também, outros animais (Cleton *et al.*, 2012; Bolling *et al.*, 2015).

Alguns dos principais arbovírus, causadores dos surtos, são os transmitidos por mosquitos, como os Zika vírus (ZIKV), Dengue vírus (DENV), Chikungunya vírus (CHIKV), *Yellow fever virus* (YFV), *Japanese encephalitis virus* (JEV), *West Nile virus* (WNV), e *Rift Valley fever virus* (RVFV) (Bolling *et al.*, 2015). Eles estão distribuídos em escala mundial concentrados nas limitações dos trópicos devido as condições climáticas favoráveis a manutenção do ciclo viral (Figura 1). Das 545 espécies de arbovírus, mais de 150 foram documentadas causando doenças em humanos, sendo a maioria distribuída em cinco famílias: *Togaviridae*, *Flaviviridae*, *Bunyaviridae*, *Reoviridae* e *Orthomyxoviridae* (Cleton *et al.*, 2012).

O Brasil apresenta grande número de arbovírus já identificados (Donalisio *et al.*, 2017). Sua extensão territorial, a presença de florestas tropicais e outros ecossistemas naturais proporcionam um ambiente favorável para o desenvolvimento de vetores como mosquitos dos gêneros *Culex* e *Aedes* e conseqüentemente circulação dos arbovírus (Figueiredo, 2007) (Figura 1).

Figura 1. Mapa mostrando a distribuição mundial reportada de arboviroses. JEV: *Japanese encephalitis virus*; DENV: *Dengue virus*; YFV: *Yellow fever virus*; ZIKV: *Zika virus*; CHIKV: *Chikungunya virus*; RVFV: *Rift Valley fever virus*; MAYV: *Mayaro virus*; OROV: *Oropouche virus*.



Fonte: (Weaver *et al.*, 2018).

As principais manifestações clínicas das arboviroses podem ser classificadas em doenças febris (com apresentação de sintomas como febre e dores de cabeça), erupções cutâneas e artralgia, síndromes neurológicas (as quais podem desencadear mielite, meningite e encefalite, assim como alterações comportamentais), síndromes hemorrágicas associadas a sangramentos espontâneos ou persistentes e choque combinado com uma contagem de plaquetas severamente baixa (Cleton *et al.*, 2012; De Andrade *et al.*, 2017; Mayer *et al.*, 2017). A similaridade dos sintomas derivados das infecções por arbovírus, bem como reatividade cruzada entre sorogrupos da mesma família, em testes sorológicos podem desencadear dificuldade na identificação viral assim como na definição do diagnóstico clínico (Ozkurt e Tanriverdi, 2017).

1.2. Epidemiologia: histórico e epidemias do *Zika virus*

O *Zika virus* (ZIKV), causador da febre Zika, foi identificado inicialmente em 1947 ao ser isolado de um macaco-rhesus (*Macaca mulata*) sentinela na floresta Zika em Uganda (Dick *et al.*, 1952). Posteriormente, o segundo isolamento do Zika foi feito a partir de espécimes de *Aedes africanus* capturados, na mesma floresta, em 1948 (Weinbren e Williams, 1958; Haddow *et al.*, 1964). Em 1954, três casos humanos foram relatados como positivos para a infecção por ZIKV durante uma investigação de um surto de icterícia suspeita de Febre Amarela no Leste da Nigéria (Macnamara, 1954). O

vírus foi isolado a partir de uma amostra de soro de uma menina de 10 anos com histórico sintomático de dores de cabeça, enquanto que em outros dois pacientes foi detectado aumento de anticorpos contra o ZIKV (Macnamara, 1954). No entanto, uma investigação posterior mostrou que o patógeno infeccioso era, na verdade, o vírus *Spondweni*, intimamente relacionado ao ZIKV (Wikan e Smith, 2016).

O primeiro caso de infecção natural por ZIKV foi relatado por Simpson (1964), o qual descreveu o curso da doença em si mesmo, adquirida durante uma pesquisa com o propósito de isolar novas cepas do vírus a partir de *Aedes africanus* na floresta Zika (Simpson, 1964). Em seus relatos, Simpson (1964) declara ter apresentado erupção maculopapular no rosto, pescoço, tronco e braços, bem como um mal-estar ligeiro e resposta febril ao vírus.

Desde sua identificação, o ZIKV apresentou baixa circulação, uma vez que pesquisas sorológicas apontaram, por meio da detecção de anticorpos específicos em várias espécies de mamíferos e roedores, que a circulação do ZIKV era caracterizada como silenciosa, apresentando uma distribuição geográfica restrita aos países da África e Sudeste Asiático (Singh *et al.*, 2016). Esse quadro mudou em 2007, quando 73% da população de Yap (Estados Federados da Micronésia) foi infectada pelo vírus. Desde então, o ZIKV apresenta uma rápida dispersão mundial (Duffy *et al.*, 2009; Perkasa *et al.*, 2016). Embora não tenha sido registrado casos severos de sintomas relacionados com complicações decorrentes da infecção pelo vírus durante o surto em 2007, uma epidemia dessa magnitude chamou atenção dos pesquisadores ao redor do mundo uma vez que até a época poucos casos de febre Zika haviam sido registrados (Duffy *et al.*, 2009). Em 2013, a Polinésia Francesa e demais ilhas vizinhas, durante uma nova epidemia de ZIKV, registraram um aumento na frequência de casos reportados de Síndrome de Guillain-Barré (SGB), uma doença caracterizada pelo ataque ao sistema nervoso periférico pelo próprio sistema imunológico do paciente, podendo levar a paralisção dos membros superiores e inferiores, com complicações que podem levar a dificuldades respiratórias (Musso *et al.*, 2015; Nascimento e Da Silva, 2017).

1.3. ZIKV no Brasil

Estudos filogenéticos sugerem que o ZIKV tenha sido introduzido no Brasil durante a realização de um campeonato mundial de canoagem (*International Va'a Federation World Sprint Championship*), em Agosto de 2014, que contou com a participação da Polinésia Francesa e mais outros 3 países endêmicos da região Pacífica (Musso *et al.*,

2015). Isso foi proposto porque a variante viral mais próxima a circulante do Brasil foi isolada de um paciente franco-polinésio durante a epidemia de 2014 (Campos *et al.*, 2015; Calvet *et al.*, 2016). No entanto, novos estudos sugerem que a entrada tenha ocorrido anteriormente, em Fevereiro de 2014 (Faria *et al.*, 2017). Faria *et al.* (2017) destacaram o impacto da epidemia de Zika vírus no Brasil por meio de análises filogenéticas de genomas completos do patógeno, apontando o país como a origem dos novos surtos de Zika que ocorreram, posteriormente, em diferentes localidades das Américas do Sul e Central chegando ao México em novembro de 2015 (Zanluca *et al.*, 2015; Metsky *et al.*, 2017). Ademais, Faria *et al.* (2017) apontou a região Nordeste como ponto inicial da introdução do vírus no país, levando posteriormente a uma rápida disseminação em toda a América do Sul e Central.

Posteriormente, Massad *et al.* (2017) apontaram a partir do uso de modelos matemáticos que a introdução do ZIKV no Brasil provavelmente tenha ocorrido por meio do retorno de viajantes infectados ao país entre os meses de Outubro de 2013 – Março de 2014 (Massad *et al.*, 2017) Porém, Passos *et al.* (2017) por meio da análise de soro de pacientes coletados durante uma epidemia de DENV na cidade do Rio de Janeiro apresentaram dados que sugerem que a circulação do ZIKV já ocorre desde Abril de 2013 no município (Passos *et al.*, 2017). Esses dados são consistentes com o relatório de (Metsky *et al.*, 2017) que atentou ao fato de que o vírus tenha circulado em diversas regiões por muitos meses de forma indetectadas antes dos relatos iniciais dos casos.

O primeiro caso autóctone do ZIKV no Brasil foi confirmado em Maio de 2015 (Zanluca *et al.*, 2015). Durante a epidemia de Zika vírus no Brasil foi observado um aumento de quase 20 vezes nos casos reportados de microcefalia em fetos (Fauci e Morens, 2016). Em Outubro de 2015, foi proposta por neurologistas do Estado do Pernambuco uma possível relação entre o desencadeamento de síndromes congênitas e a infecção pelo vírus (Kleber De Oliveira *et al.*, 2016). Além disso, também foi observado um aumento de casos de Síndrome de Guillain-Barré (GBS) no Brasil, Colômbia, *El Salvador*, Martinica e Suriname (Campos *et al.*, 2015), levando o Ministério da Saúde a declarar estado de emergência em saúde pública nacional em Novembro de 2015 (Fauci e Morens, 2016). Posteriormente, em Fevereiro de 2016, a Organização Mundial da Saúde (OMS) estabeleceu quadro de emergência em saúde pública global devido ao aumento de casos confirmados de microcefalia e doenças neurológicas como consequência da infecção pelo ZIKV (Baud *et al.*, 2017). No ano de 2016 foram

registrados cerca de 211.487 casos prováveis do ZIKV em 102,6/100 mil habitantes no Brasil (BRASIL, 2017). Em Novembro do mesmo ano, a OMS declarou a febre Zika não mais um quadro de emergência em saúde pública global em decorrência da diminuição dos casos reportados de microcefalia associados a infecção por ZIKV (Baud *et al.*, 2017).

Em relação aos índices de alterações no crescimento e desenvolvimento no feto relacionadas a infecção pelo ZIKV, da 32ª semana epidemiológica de 2015 até a 40ª semana epidemiológica (SE) de 2018, 16.735 casos suspeitos foram notificados, nos quais 3.267 casos foram confirmados e associados a infecção por Zika vírus (BRASIL, 2018). Foram notificados 4.121 casos em 2015, 8.609 em 2016, 2.651 em 2017 e 1.354 em 2018 (BRASIL, 2018). Dos casos notificados no ano de 2015, 23,4% (966 casos) dos casos foram confirmados com relação à infecção por ZIKV até a SE 40/2018 (BRASIL, 2018). Esse percentual foi de 22,2%, 11,8% e 5,8% para os anos de 2016, 2017 e 2018, respectivamente (BRASIL, 2018).

Até o momento, 27 estados da federação já confirmaram sua circulação de ZIKV. Em todo o país o número de casos prováveis, com incidência de febre pelo ZIKV foi de 15.586, destes 3.308 (43,8%) casos foram confirmados até a 42ª semana epidemiológica de 2018 (BRASIL, 2018). No ano de 2018, a região sudeste apresenta-se como a de maior prevalência, com 2.779 casos prováveis (36,8% dos casos registrados), seguido pelas regiões nordeste (2.184 casos; 29%), Centro-Oeste (1.596 casos; 21,2%), Norte (944 casos; 12,5%) e Sul (41 casos; 0,5%) (BRASIL, 2018).

1.4. Sinais Clínicos

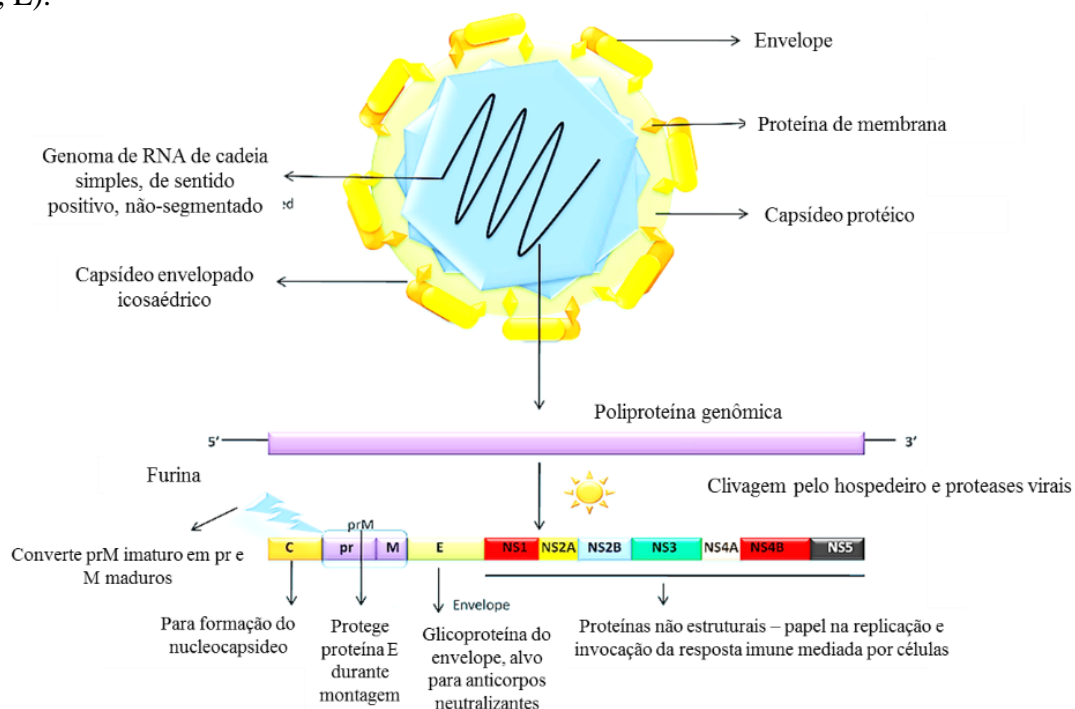
Os sinais clínicos em casos sintomáticos tendem a aparecer após o período de incubação de 3 a 12 dias (Gabaglia, 2017; Sharma e Lal, 2017). Os sinais clínicos incluem febre aguda, erupções cutâneas maculopapulares, conjuntivite não purulenta, artralgia, dor de cabeça, mialgia, astenia, edema de mão e pés e sinais menos evidentes como anorexia, dor abdominal, vômitos, diarreia, vertigem, sensação de queimação da sola do pé e da palma da mão (Singh *et al.*, 2016). Além dos sintomas característicos de uma arbovirose, a infecção também pode desencadear sintomas urogenitários, como hematospermia e hipotensão em casos raros (Musso *et al.*, 2015). Os sintomas são geralmente autolimitados e podem durar de 4 a 7 dias (Barrera-Cruz *et al.*, 2016). Estes sinais clínicos sobrepõem com os sintomas da Dengue e Chikungunya, embora os induzidos pelo vírus Zika sejam mais brandos. O início abrupto da febre e a aparência

de erupções cutâneas, que desaparecem rapidamente com o tempo, são as principais características para a febre Zika (Carneiro e Travassos, 2016).

1.5. O vírus

O ZIKV, pertencente a família *Flaviviridae*, gênero *Flavivirus*, é um dos arbovírus transmitidos por mosquitos hematófagos majoritariamente do gênero *Aedes* (Kuno e Chang, 2007; Chang *et al.*, 2016) e apresenta-se como um vírion envelopado, icosaédrico de 40 a 50 nm de diâmetro (White *et al.*, 2016). Do ponto de vista genético, o ZIKV possui um genoma de RNA, fita simples, de polaridade positiva, com aproximadamente 11 kb e uma única matriz de leitura aberta (ORF) flanqueadas por regiões não traduzíveis (UTR) nas porções 5' e 3' (Zhu *et al.*, 2016; Sevvana *et al.*, 2018). As regiões 5'UTR e 3'UTR apresentam elementos regulatórios importantes para a síntese do RNA viral (Kuno e Chang, 2007). A organização do genoma do ZIKV segue o padrão de outros *Flavivirus*: 5'UTR – C – prM – E – NS1 – NS2a – NS2b – NS3 – NS4a – NS4a – NS5 – 3'UTR (Kuno e Chang, 2007) (Figura 2). O RNA genômico é traduzido em uma única poliproteína de 3423 aminoácidos que quando clivada da origem a três proteínas estruturais: envelope (E), pré membrana/membrana (prM) e capsídeo (C) e sete proteínas não estruturais (NS) (NS1, NS2A, NS2B, NS3, NS4A, NS4B e NS5) (Cunha *et al.*, 2016; White *et al.*, 2016). As proteínas estruturais compõem a partícula viral, empacotando o genoma do vírus em um invólucro e apresentam importante papel na interação do vírus com a célula hospedeira. As proteínas não estruturais são requeridas em sua morfogênese assim como em etapas de replicação (Blitvich e Firth, 2015) (Figura 2).

Figura 2. Estrutura do vírus Zika e seu genoma. O vírus Zika apresenta 7 proteínas não estruturais (NS1, NS2A, NS2B, NS3, NS4A, NS4B e NS5) e três estruturais (C, prM, E).



Fonte: (Singh *et al.*, 2016)

1.6 Interação vírus-célula hospedeira

Assim como outros arbovírus, a replicação do ZIKV ocorre em células dendríticas e em seguida se dispersa pelos linfonodos e corrente sanguínea (Diamond *et al.*, 2003). ZIKV isolados da Polinésia Francesa exibiram alta afinidade com células dendríticas imaturas humanas, fibroblastos dérmicos e queratinócitos epidérmicos (Hamel *et al.*, 2015). Nos vetores do gênero *Aedes*, o vírus pode se replicar no intestino médio, enquanto se alimentam de sangue, e em seguida nas glândulas salivares (Chan *et al.*, 2016). A transmissão vertical do ZIKV por via transovariana também já foi reportada (Da Costa *et al.*, 2018).

A transmissão do ZIKV do mosquito *Aedes* para o ser humano ocorre durante o repasto sanguíneo. Nesse momento, o vírus entra nas células por meio de receptores AXL, DC-SIGN, TYRO3 e TIM-1, que são encontrados na superfície da pele e das células nervosas (Hamel *et al.*, 2015). Dentro das células, o vírus utiliza a maquinaria do hospedeiro para replicar-se, e apesar da replicação ocorrer no citoplasma, antígenos do ZIKV já foram observados no núcleo de células hospedeiras (Buckley e Gould, 1988). Finalmente, o vírus causa apoptose e autofagia das células, facilitando a sua entrada em outras células (Hamel *et al.*, 2015). O ZIKV estimula a transcrição de TLR-

3, MDA5, RIG-I e também de genes de interferon como OAS2, ISG15 e MX1 que são responsáveis pelo desenvolvimento do quadro sintomático em pacientes infectados (Hamel *et al.*, 2015). É por meio da indução da autofagia das células do hospedeiro que sua replicação é aumentada, assim, agentes que inibem a autofagia podem diminuir sua carga viral (Carneiro e Travassos, 2016). Após a replicação local, o vírus pode ser distribuído a diferentes regiões do organismo como músculos, coração, sistema nervoso central e também ao feto, através da barreira placentária por meios dos vasos sanguíneos e linfáticos (Chan *et al.*, 2016). Estudos que apresentam o ZIKV isolado a partir de tecido cerebral fetal, placenta (Mlakar *et al.*, 2016), tecido ocular, vagina, testículo e diversos fluídos corporais demonstram um amplo tropismo celular e tecidual do vírus (Miner e Diamond, 2017).

1.7 Patogênese

A infecção por ZIKV durante a gravidez pode levar ao desenvolvimento de Síndromes Congênitas do Zika (*Congenital Zika Syndrome – CZS*) (Moore *et al.*, 2017). As características clínicas da CZS estão associadas a danos neurológicos diretos e perda grave de volume intracraniano (Moore *et al.*, 2017). Sua definição pode estar associada por cinco características: microcefalia grave com parcial colapso do crânio; redução do tecido cerebral; danos na parte de trás do olho, como cicatrizes maculares e manchas na retina; contraturas congênitas, como artrogripose (limitação de movimentos) e pés tortos; limitações do movimento do corpo (Moore *et al.*, 2017). Além disso, as CZS também podem estar relacionadas com outras anormalidades, como atrofia e assimetria cerebral, estruturas cerebrais anormalmente formadas ou ausentes, distúrbios da hidrocefalia e migração neuronal (Moore *et al.*, 2017).

O desenvolvimento da microcefalia e SGB associados às recentes epidemias ocorridas no sul do Pacífico e nas Américas levaram os pesquisadores a desenvolverem hipóteses para explicar essa emergência de síndromes associadas ao ZIKV sem precedentes. Dentre elas, podemos destacar as consequências derivadas das diferenças genéticas adquiridas pela cepa asiática ao longo da história evolutiva do vírus. Em comparação com a cepa africana, a cepa asiática que está intimamente relacionada as recentes epidemias, apresenta-se mais adaptada aos seres humanos, levando a infecções com maiores índices de viremia, aparecimento de transmissão transplacentária e modificações no tropismo celular do vírus (Weaver *et al.*, 2016). Além disso, um dos motivos dos surtos recentes do ZIKV terem causado maior alarde do que os anteriores,

pode estar relacionado a sua ocorrência em regiões hiperendêmicas do vírus da dengue (Dejnirattisai *et al.*, 2016).

A ocorrência de formas hemorrágicas da dengue tem sido associada à presença de anticorpos derivada de infecções sequenciais por sorotipos diferentes do mesmo vírus (Halstead, 1981). Diante disso, explica-se que a presença de anticorpos contra um sorotipo específico poderia sensibilizar a resposta imunológica do indivíduo a uma segunda infecção (Halstead, 1981). O aprimoramento dependente de anticorpos (*Antibody-dependent enhancement*, ADE) da infecção é comum entre os sorotipos do DENV (Halstead, 1981; Bardina *et al.*, 2017). Assim, foi levantada a hipótese de que o ADE, derivados de uma exposição anterior ao DENV, pode ter causado o aumento da infecção por Zika (Lazear e Diamond, 2016; Bardina *et al.*, 2017). Dessa forma, as adaptabilidades adquiridas ao longo do tempo evolutivo pelo vírus, tanto ao vetor quanto ao hospedeiro, juntamente com a distribuição de mosquitos do gênero *Aedes* em regiões endêmicas para outros *Flavivirus* pode ser uma das razões levantadas para explicar o repentino surgimento desses surtos nas Américas (Fajardo *et al.*, 2016).

1.8. Transmissão do ZIKV

1.8.1. Vetorial

A principal forma de transmissão do ZIKV ocorre por insetos vetores principalmente mosquitos do gênero *Aedes*, que também disseminam o DENV, CHIKV e YFV. Aproximadamente, 2,6 bilhões de pessoas estão localizadas em áreas tropicais e subtropicais que apresentam vetores como *Aedes aegypti*, *Aedes albopictus*, *Aedes africanus* entre outros (Bogoch *et al.*, 2016). Estudos sugerem que mosquitos pertencentes a outros gêneros, como o *Culex*, que transmite o *West Nile virus* (WNV) e *Japanese encephalitis virus* (JEV), podem estar envolvidos na transmissão do ZIKV, visto que foi relatada a capacidade replicativa do ZIKV no mosquito *Culex quinquefasciatus* no Brasil (Guedes *et al.*, 2017). Importante ressaltar que a transmissão vertical do ZIKV já foi encontrada em mosquitos *Aedes aegypti* (Thangamani *et al.*, 2016).

1.8.2. Independente de vetor

Relatos de transmissão perinatal foram registrados pela primeira vez durante o surto epidêmico de ZIKV na Polinésia Francesa (Besnard *et al.*, 2014). Durante a epidemia registrada no Brasil, grupos de pesquisas demonstraram a presença do vírus em tecido

cerebral e em líquido amniótico de fetos abortados (BRASIL, 2017). Este fato reforça a relação do ZIKV com casos de microcefalia, registrando os primeiros eventos de transmissão via intrauterina, concomitantemente confirmando a possibilidade de transmissão vertical humana do arbovírus (Calvet *et al.*, 2016; Mlakar *et al.*, 2016; Rasmussen *et al.*, 2016). No entanto, a transmissão vertical não ocorre em todas as mulheres grávidas infectadas com o ZIKV, assim como nem todos os fetos expostos apresentam infecção congênita sintomática, comportamento semelhante a infecção por citomegalovírus e toxoplasmose (Baud *et al.*, 2017). Partículas virais infecciosas foram detectadas no leite materno de três mães, mas a transmissão neonatal pela amamentação até agora não foi descrita (Colt *et al.*, 2017).

Recentemente, os pesquisadores elevaram os esforços a fim de estudar a transmissão sexual do vírus (Atkinson *et al.*, 2016; Zhang *et al.*, 2016). Esses estudos revelaram pacientes infectados com o ZIKV em regiões onde não há registros da circulação do vetor, constatando a capacidade do vírus disseminar-se por meio da relação sexual (Musso *et al.*, 2015; Freour *et al.*, 2016). Moreira e colaboradores (2017) avaliaram que a possibilidade de transmissão sexual foi documentada em 18 estudos dentre 27 episódios prováveis ou confirmados de transmissão, as quais foram adquirida por relação sexual em mais de 10 países sem a presença do vetor (Moreira *et al.*, 2017). Em sua maioria, os casos relataram o aparecimento de sintomas e a confirmação da infecção por ZIKV em pacientes que realizaram relação sexual com indivíduos com histórico de viagens para países tropicais, sendo diagnosticada em apenas um estudo a presença do vírus em paciente assintomático (Foy *et al.*, 2011; Frank *et al.*, 2016; McCarthy, 2016). Os tipos de relações sexuais avaliados por Moreira (2017) foram vaginais, orais e anais, e embora a maioria dos relatos tenha sido comprovada por meio da detecção de ZIKV em amostras de sêmen (Nicastri *et al.*, 2016) e urina (Gourinat *et al.*, 2015; Abd El Wahed *et al.*, 2017) de pacientes masculinos, também foi documentado a detecção do vírus em urina (Terzian *et al.*, 2017) e fluídos vaginais (Murray *et al.*, 2017) de pacientes femininos, sugerindo que a mulher pode desempenhar papel importante na transmissão sexual. A documentação de casos de transmissão sexual onde o paciente *index* não apresentou sintomas da febre Zika é preocupante uma vez que casos assintomáticos relacionados com a infecção por ZIKV é mensurado em até 80%, favorecendo assim a transmissão sexual. Além disso, a detecção de vírus em mulheres eleva a problemática da transmissão vertical em

pacientes em período gestacional (Moreira *et al.*, 2017; Terzian *et al.*, 2017; Colombo *et al.*, 2018).

Também foi demonstrada a possibilidade da transmissão por transfusão sanguínea e hemoderivados uma vez que sua disseminação ocorre via corrente sanguínea (Musso *et al.*, 2015; Hassan *et al.*, 2017). O potencial de transmissão via transfusão foi relatada na Polinésia Francesa quando cerca de 8% de doadores assintomáticos apresentaram detecção de RNA do Zika vírus (Musso *et al.*, 2014; Magnus *et al.*, 2018). Assim como a transmissão sexual, a transmissão via transfusão de sangue é difícil de ser confirmada em áreas endêmicas. Tais relatos demonstram a capacidade do vírus em ser transmitido na ausência de vetores (Baud *et al.*, 2017).

1.9. Diagnóstico e monitoramento

A infecção por ZIKV pode ser diagnosticada com base em sintomas clínicos, prevalência de vetor na região e por testes de detecção sorológica e molecular (Adebanjo *et al.*, 2017). O diagnóstico sorológico envolve a detecção de anticorpos IgG e IgM no soro de pacientes por ensaio de imunoabsorção enzimática (Enzyme-Linked Immunosorbent Assay, ELISA) (Staples *et al.*, 2016; Adebanjo *et al.*, 2017). No entanto, a reação cruzada com outros membros do gênero *Flavivirus* dificulta o uso de técnicas como ELISA, sendo o teste de neutralização de redução de placa (PRNT) o mais indicado para identificar a presença de anticorpos para o ZIKV (Petersen *et al.*, 2016).

O diagnóstico molecular envolve a detecção de RNA viral por RT-PCR a partir de diferentes fluidos, tais como, soro, saliva, sêmen, amostra de cordão umbilical, urina, cotonete nasofaríngeo, líquido amniótico, secreções vaginais (Paz-Bailey *et al.*, 2018). Paz-Bailey e colaboradores (2018) realizaram um estudo com o objetivo de avaliar a persistência do vírus em soro, urina, sêmen, saliva e secreções vaginais. Foi verificado que a média de detecção do vírus em urina foi de oito dias enquanto que em sêmen foi de 34 dias. Amostras de saliva e secreções vaginais apresentaram baixa detecção quando comparada com outros fluidos (Paz-Bailey *et al.*, 2018).

A viremia do ZIKV, caracterizada pela presença do vírus no sangue, é baixa em humanos (Ozkurt e Tanriverdi, 2017). Em amostras de sangue, a detecção do RNA viral por PCR pode ser realizada em até 10 dias após o aparecimento dos sintomas, enquanto que em urina e sêmen a detecção do vírus apresenta-se com um tempo maior, como pode ser visto em três semanas (Ozkurt e Tanriverdi, 2017), podendo chegar a seis

meses após o início dos sintomas (Nicastri *et al.*, 2016). O ZIKV demonstra capacidade de transmissão via sexual (Arsuaga *et al.*, 2016; Nicastri *et al.*, 2016). Estudos evidenciaram que o vírus apresentou suscetibilidade de replicação em diferentes linhagens celulares do trato urogenital (Way *et al.*, 1976; Digoutte *et al.*, 1992; Chan *et al.*, 2016). A persistência do ZIKV em diferentes fluidos corporais, como a urina, deve ser esclarecida a fim de entender sua validade como teste diagnóstico (Moulin *et al.*, 2016).

Amostras de urina e saliva de pacientes sintomáticos foram isoladas com sucesso em linhagem celular Vero, células de rim de macaco verde africano (*Cercopithecus aethiops*) (Bonaldo *et al.*, 2016). Após métodos de detecção e quantificação do RNA viral, foi observado que os títulos presentes em urina foram superiores (Bonaldo *et al.*, 2016). No entanto, é importante a ressalva de que a sua detecção no fluido não está diretamente relacionada a capacidade infecciosa do vírus no fluido. Detecção de RNA viral em amostras de urina mostrou ser mais eficiente no diagnóstico de pacientes que retornavam de local endêmico, uma vez que o vírus se mostrou presente por mais tempo do que em sangue (Shinohara *et al.*, 2016). Um relatório sugere que a virúria (presença do vírus na urina) pode ser observada em mais de 15 dias após o início dos sintomas (Roze *et al.*, 2016). Dessa forma, amostras de urina são frequentemente utilizadas para diagnóstico por ser um método não invasivo e por apresentarem um tempo de circulação do vírus superior ao verificado em soro (Paz-Bailey *et al.*, 2018).

1.10 Epidemiologia de arboviroses no município de Mirassol

Mirassol é um município brasileiro localizado na região noroeste do estado de São Paulo a 453 km da capital São Paulo e a 15 km de São José do Rio Preto (IBGE/2018). Localiza-se a uma latitude 20°49'07" sul e a uma longitude 49°30'30" oeste, estando a uma altitude de 587 metros (IBGE/2018). Estima-se que a cidade apresente no ano de 2018 uma população de 59.333 habitantes (IBGE/2018). Em seu último censo, a cidade apresentava a quantidade de 53.792 habitantes localizados em uma área de aproximadamente 245 km², apresentando, assim, uma densidade demográfica de 221,10 hab/km² (IBGE/2010). Além disso, da área do município de Mirassol, 19% (47,07 km²) apresenta-se como área urbana com 97% da população residentes, enquanto que 3% da população residem na área rural, que corresponde a 81% (197,93 km²) do território. No ano de 2018, o município ainda é constituído por dois distritos: Mirassol e Ruilândia (IBGE).

Apresenta 97.7% de domicílios com esgotamento sanitário adequado, 97.9% de domicílios urbanos em vias públicas com arborização e 11% de domicílios urbanos em vias públicas com urbanização adequada (presença de bueiro, calçada, pavimentação e meio-fio) (IBGE/2018).

Atualmente na plataforma *PubMed*, encontram-se apenas três estudos a respeito da circulação de arboviroses no município de Mirassol, sendo o mais atual datado do ano de 2008. Deles, dois apresentam métodos de captura de mosquitos do gênero *Aedes* como forma de controle da circulação do vetor, enquanto que apenas um avaliou a relação de casos de Dengue com a presença dos vetores. O primeiro ressalta que o município apresentou infestação por mosquitos do gênero *Aedes* pela primeira vez em 1987 (Dibo *et al.*, 2005). A primeira transmissão de Dengue reportada no município foi em 1993, com um índice de 67/100.000 casos no mesmo ano (Dibo *et al.*, 2005). Além disso, Dibo e colaboradores (2005) apresentam dados que mostram que locais ao ar livre apresentam-se como melhores sítios para instalação de armadilhas para captura de mosquitos do gênero *Aedes* comparado com locais internos em residências do município (Dibo *et al.*, 2005). Contudo, Fávaro e colaboradores (2006) apontam não haver diferença significativa acerca do local de instalação de MosquiTRAPs comparando locais internos e ao ar livre. Os pesquisadores acentuam a importância da utilização de armadilhas contra os vetores como ferramenta de vigilância epidemiológica (Favaro *et al.*, 2006). O terceiro mostrou por meio de coletas semanais de ovos, larvas e adultos de mosquitos no município de Mirassol nos anos de 2004 e 2005, que o número de coletas foi mais frequente em períodos de temperatura e índices pluviométricos mais elevados, correspondendo aos meses de Dezembro a Fevereiro apresentando relação com os casos de Dengue relatados no mesmo período (Dibo *et al.*, 2008).

A coleta de exemplares de *Aedes aegypti* e *Aedes albopictus* pelo Centro de Vigilância Epidemiológica (2018) do município permite avaliar os níveis de infestação do município mostraram um índice de Breteau (o número de recipientes reprodutores com larvas de *Aedes aegypti* e/ou *Aedes albopictus* dividido pelo número total de casas inspecionadas multiplicadas por 100) (PAHO, 1994) como indicados na Tabela 1. Tais medições são realizadas por meio das atividades de Avaliação de Densidade Larvária (ADL) e Levantamento Rápido do Índice de Infestação por *Aedes aegypti* (LIRAA) que tem por objetivo a medição do Índice de Breteau.

De acordo com o índice de Breteau, valores inferiores a 1% apresentam grau satisfatório de avaliação, entre 1 – 3,9% coloca o município em condição de alerta a

infestação de vetores do gênero *Aedes*, quando superior a 4% é indicado como risco de surto (Brasil, 2013). Dessa forma, a investigação de arboviroses na cidade de Mirassol apresenta grande importância devido a sua alta exposição à circulação do vetor como atestado pelos índices de Breteau calculados nos anos de 2016 a 2018 (Tabela 1).

Tabela 1. Avaliação do Índice de Breteau nos anos de 2016, 2017 e 2018 no município de Mirassol.

Ano	Atividade	Mês	Índice de Breteau (%)
2016	LIRAA	Janeiro	4,5
	ADL	Março	2,7
	ADL	Julho	0,5
	LIRAA	Novembro	4,1
2017	LIRAA	Janeiro	11,2
	ADL	Junho	2
	ADL	Agosto	0,9
	LIRAA	Outubro	2,3
2018	LIRAA	Janeiro	7,3
	ADL	Abril	4
	ADL	Julho	1,1
	LIRAA	Outubro	4

Fonte: Centro de Vigilância Epidemiológica de Mirassol (dados não publicados)

Mirassol é uma cidade endêmica para Dengue, assim como outras cidades vizinhas no noroeste paulista (Centro de Vigilância Epidemiológico/2018). A presença de casos de Dengue já confirmados no passado apresenta-se como um dado importante a fim de avaliar os riscos que uma população já exposta a outros arbovírus pode apresentar em um novo surto de ZIKV ainda não registrado na localidade.

O vírus Zika se espalhou rapidamente pelo mundo (Baud *et al.*, 2017). Seu quadro sintomático auto-limitante, a apresentação de sinais clínicos similares a outros arbovírus somados a uma infecção com sintomas brandos ou muitas vezes com pacientes assintomáticos geram dados de prevalência subestimados (Villa, 2016; Braga *et al.*, 2017). Por outro lado, testes sorológicos podem produzir resultados falso-positivos devido à reatividade cruzada com outros flavivírus, podendo gerar uma superestimação de casos (Zimmerman *et al.*, 2018). Devido a essas complicações, novos estudos devem focar na elucidação de possíveis formas de monitoramento e diagnóstico em fluídos que apresentem prevalência superior quando comparadas com outros locais. Aumentando assim, a possibilidade de identificar e gerar dados de vigilância da saúde.

Somado a esses fatores, os estudos realizados até o momento majoritariamente focada na detecção de ZIKV em pacientes sintomáticos (Moreira *et al.*, 2017). Uma vez reportado que cerca de 80% das pessoas infectadas pelo vírus não apresentam sintomas, o presente estudo previu também a coleta de amostras de urina de pacientes sem sintomas clínicos na cidade de Mirassol/SP como forma de oferecer um prognóstico mais eficaz aos pacientes e fornecer dados epidemiológicos à região.

6. CONCLUSÕES

Conclui-se que o ZIKV foi encontrado em amostras de soro de pacientes sintomáticos, assim como em amostras de urina de pacientes sintomáticos e sem sintomas clínicos para arboviroses coletadas na UPA-Mirassol. Dentre os sintomas analisados, febre, dores musculares e dores nos olhos foram os mais prevalentes. Além disso, dos pacientes avaliados para possível coinfeção, 8,7% apresentaram coinfeção por ZIKV/DENV-2. Embora a presença de sintomas específicos da infecção por ZIKV seja uma forma adotada de diagnóstico para a doença, a baixa viremia e concentração de

genoma viral nas amostras apresenta-se como um desafio para a diagnose da febre Zika. Dessa forma, destaca-se a importância de um diagnóstico específico e laboratorial mais efetivo por meio da utilização de amostras de soro e urina de pacientes para revelar casos positivos sub-notificados em pacientes. Ademais, nossos dados são importantes para articulação e desenvolvimento de campanhas de vigilância, controle de vetores e de possíveis doenças associadas com o objetivo de prever novas emergências epidemiológicas no mesmo município e em municípios vizinhos.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ABD EL WAHED, A. et al. Rapid Molecular Detection of Zika Virus in Acute-Phase Urine Samples Using the Recombinase Polymerase Amplification Assay. **PLoS Curr**, v. 9, Jan 25 2017. ISSN 2157-3999 (Electronic)

2157-3999 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28239513> >.

ADEBANJO, T. et al. Update: Interim Guidance for the Diagnosis, Evaluation, and Management of Infants with Possible Congenital Zika Virus Infection - United States, October 2017. **MMWR Morb Mortal Wkly Rep**, v. 66, n. 41, p. 1089-1099, Oct 20 2017. ISSN 1545-861X (Electronic)

0149-2195 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29049277> >.

ARMSTRONG, N.; HOU, W.; TANG, Q. Biological and historical overview of Zika virus. **World J Virol**, v. 6, n. 1, p. 1-8, Feb 12 2017. ISSN 2220-3249 (Print)

2220-3249 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28239566> >.

ARSUAGA, M. et al. Probable sexual transmission of Zika virus from a vasectomised man. **Lancet Infect Dis**, v. 16, n. 10, p. 1107, Oct 2016. ISSN 1474-4457 (Electronic)

1473-3099 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27676342> >.

ATKINSON, B. et al. Detection of Zika Virus in Semen. **Emerg Infect Dis**, v. 22, n. 5, p. 940, May 2016. ISSN 1080-6059 (Electronic)

1080-6040 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27088817> >.

BARDINA, S. V. et al. Enhancement of Zika virus pathogenesis by preexisting antinflavivirus immunity. **Science**, v. 356, n. 6334, p. 175-180, Apr 14 2017. ISSN 1095-9203 (Electronic)

0036-8075 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28360135> >.

BARRERA-CRUZ, A. et al. [Technical guidelines for the prevention, diagnosis and treatment of Zika virus infection]. **Rev Med Inst Mex Seguro Soc**, v. 54, n. 2, p. 211-24, Mar-Apr 2016. ISSN 2448-5667 (Electronic)

0443-5117 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26960050> >.

BARZON, L. et al. Virus and Antibody Dynamics in Travelers With Acute Zika Virus Infection. **Clin Infect Dis**, v. 66, n. 8, p. 1173-1180, Apr 3 2018. ISSN 1537-6591 (Electronic)

1058-4838 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29300893> >.

BAUD, D. et al. An update on Zika virus infection. **Lancet**, v. 390, n. 10107, p. 2099-2109, Nov 4 2017. ISSN 1474-547X (Electronic)

0140-6736 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28647173> >.

BESNARD, M. et al. Evidence of perinatal transmission of Zika virus, French Polynesia, December 2013 and February 2014. **Euro Surveill**, v. 19, n. 13, Apr 3 2014. ISSN 1560-7917 (Electronic)

1025-496X (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24721538> >.

BLITVICH, B. J.; FIRTH, A. E. Insect-specific flaviviruses: a systematic review of their discovery, host range, mode of transmission, superinfection exclusion potential and genomic organization. **Viruses**, v. 7, n. 4, p. 1927-59, Apr 10 2015. ISSN 1999-4915 (Electronic)

1999-4915 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25866904> >.

BOGOCH, II et al. Potential for Zika virus introduction and transmission in resource-limited countries in Africa and the Asia-Pacific region: a modelling study. **Lancet Infect Dis**, v. 16, n. 11, p. 1237-1245, Nov 2016. ISSN 1474-4457 (Electronic)

1473-3099 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27593584> >.

BOLLING, B. G. et al. Insect-Specific Virus Discovery: Significance for the Arbovirus Community. **Viruses**, v. 7, n. 9, p. 4911-28, Sep 10 2015. ISSN 1999-4915 (Electronic)

1999-4915 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26378568> >.

BONALDO, M. C. et al. Isolation of Infective Zika Virus from Urine and Saliva of Patients in Brazil. **PLoS Negl Trop Dis**, v. 10, n. 6, p. e0004816, Jun 2016. ISSN 1935-2735 (Electronic)

1935-2727 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27341420> >.

BRAGA, J. U. et al. Accuracy of Zika virus disease case definition during simultaneous Dengue and Chikungunya epidemics. **PLoS One**, v. 12, n. 6, p. e0179725, 2017. ISSN 1932-6203 (Electronic)

1932-6203 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28650987> >.

BRASIL. Levantamento Rápido de Índices para Aedes Aegypti (LIRAA) para vigilância entomológica do Aedes

aegypti no Brasil : metodologia para avaliação dos índices de Breteau e Predial e tipo de recipientes. TRANSMISSÍVEIS, V. D. D. Brasília: MS – OS 2013/0147. 1: 84 p. 2013.

BUCKLEY, A.; GOULD, E. A. Detection of virus-specific antigen in the nuclei or nucleoli of cells infected with Zika or Langkat virus. **J Gen Virol**, v. 69 (Pt 8), p. 1913-20, Aug 1988. ISSN 0022-1317 (Print)

0022-1317 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2841406> >.

CALVET, G. et al. Detection and sequencing of Zika virus from amniotic fluid of fetuses with microcephaly in Brazil: a case study. **Lancet Infect Dis**, v. 16, n. 6, p. 653-660, Jun 2016. ISSN 1474-4457 (Electronic)

1473-3099 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26897108> >.

CAMPOS, G. S.; BANDEIRA, A. C.; SARDI, S. I. Zika Virus Outbreak, Bahia, Brazil. **Emerg Infect Dis**, v. 21, n. 10, p. 1885-6, Oct 2015. ISSN 1080-6059 (Electronic)

1080-6040 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26401719> >.

CARNEIRO, L. A.; TRAVASSOS, L. H. Autophagy and viral diseases transmitted by *Aedes aegypti* and *Aedes albopictus*. **Microbes Infect**, v. 18, n. 3, p. 169-71, Mar 2016. ISSN 1769-714X (Electronic)

1286-4579 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26774331> >.

CARRILLO-HERNANDEZ, M. Y. et al. Co-circulation and simultaneous co-infection of dengue, chikungunya, and zika viruses in patients with febrile syndrome at the Colombian-Venezuelan border. **BMC Infect Dis**, v. 18, n. 1, p. 61, Jan 30 2018. ISSN 1471-2334 (Electronic)

1471-2334 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29382300> >.

CHAN, J. F. et al. Zika fever and congenital Zika syndrome: An unexpected emerging arboviral disease. **J Infect**, v. 72, n. 5, p. 507-24, May 2016. ISSN 1532-2742 (Electronic)

0163-4453 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26940504> >.

CHANG, C. et al. The Zika outbreak of the 21st century. **J Autoimmun**, v. 68, p. 1-13, Apr 2016. ISSN 1095-9157 (Electronic)

0896-8411 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26925496> >.

CHAVES, B. A. et al. Coinfection with Zika Virus (ZIKV) and Dengue Virus Results in Preferential ZIKV Transmission by Vector Bite to Vertebrate Host. **J Infect Dis**, v. 218, n. 4, p. 563-571, Jul 13 2018. ISSN 1537-6613 (Electronic)

0022-1899 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29659904> >.

CHERABUDDI, K. et al. Zika and Chikungunya virus co-infection in a traveller returning from Colombia, 2016: virus isolation and genetic analysis. **JMM Case Rep**, v. 3, n. 6, p. e005072, Dec 2016. ISSN 2053-3721 (Print)

2053-3721 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28348794> >.

CHIA, P. Y. et al. Clinical features of patients with Zika and dengue virus co-infection in Singapore. **J Infect**, v. 74, n. 6, p. 611-615, Jun 2017. ISSN 1532-2742 (Electronic)

0163-4453 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28344113> >.

CIAGRO. CIAGRO ONLINE. 2018. Disponível em: < <http://www.ciiagro.sp.gov.br/ciiagroonline/#Monitoramento> >.

CLETON, N. et al. Come fly with me: review of clinically important arboviruses for global travelers. **J Clin Virol**, v. 55, n. 3, p. 191-203, Nov 2012. ISSN 1873-5967 (Electronic)

1386-6532 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22840968> >.

COLOMBO, T. E. et al. Clinical, laboratory and virological data from suspected ZIKV patients in an endemic arbovirus area. **J Clin Virol**, v. 96, p. 20-25, Nov 2017. ISSN 1873-5967 (Electronic)

1386-6532 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28918127> >.

COLOMBO, T. E. et al. Viruria in Zika-infected pregnant women: implications for the newborn. **Future Medicine**, v. 13, n. 7, p. 449-451, 2018.

COLT, S. et al. Transmission of Zika virus through breast milk and other breastfeeding-related bodily-fluids: A systematic review. **PLoS Negl Trop Dis**, v. 11, n. 4, p. e0005528, Apr 2017. ISSN 1935-2735 (Electronic)

1935-2727 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28394887> >.

CUNHA, M. S. et al. First Complete Genome Sequence of Zika Virus (Flaviviridae, Flavivirus) from an Autochthonous Transmission in Brazil. **Genome Announc**, v. 4, n. 2, Mar 3 2016. ISSN 2169-8287 (Print). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26941134> >.

DA COSTA, C. F. et al. Evidence of vertical transmission of Zika virus in field-collected eggs of *Aedes aegypti* in the Brazilian Amazon. **PLoS Negl Trop Dis**, v. 12, n. 7, p. e0006594, Jul 2018. ISSN 1935-2735 (Electronic)

1935-2727 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30011278> >.

DAUDENS-VAYSSE, E. et al. Zika emergence in the French Territories of America and description of first confirmed cases of Zika virus infection on Martinique, November 2015 to February 2016. **Euro Surveill**, v. 21, n. 28, Jul 14 2016. ISSN 1560-7917 (Electronic)

1025-496X (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27447300> >.

DE ANDRADE, G. C. et al. Arboviruses and the eye. **Int J Retina Vitreous**, v. 3, p. 4, 2017. ISSN 2056-9920 (Print)

2056-9920 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28163928> >.

DEJNIRATTISAI, W. et al. Dengue virus sero-cross-reactivity drives antibody-dependent enhancement of infection with zika virus. **Nat Immunol**, v. 17, n. 9, p. 1102-8, Sep 2016. ISSN 1529-2916 (Electronic)

1529-2908 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27339099> >.

DELGADO, F. G. et al. Improved Immune Responses Against Zika Virus After Sequential Dengue and Zika Virus Infection in Humans. **Viruses**, v. 10, n. 9, Sep 7 2018. ISSN 1999-4915 (Electronic)

1999-4915 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30205518> >.

DIAMOND, M. S. et al. Innate and adaptive immune responses determine protection against disseminated infection by West Nile encephalitis virus. **Viral Immunol**, v. 16, n. 3, p. 259-78, 2003. ISSN 0882-8245 (Print)

0882-8245 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14583143> >.

DIBO, M. R. et al. Identification of the best ovitrap installation sites for gravid Aedes (Stegomyia) aegypti in residences in Mirassol, state of Sao Paulo, Brazil. **Mem Inst Oswaldo Cruz**, v. 100, n. 4, p. 339-43, Jul 2005. ISSN 0074-0276 (Print)

0074-0276 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16113880> >.

DIBO, M. R. et al. Study of the relationship between Aedes (Stegomyia) aegypti egg and adult densities, dengue fever and climate in Mirassol, state of Sao Paulo, Brazil. **Mem Inst Oswaldo Cruz**, v. 103, n. 6, p. 554-60, Sep 2008. ISSN 1678-8060 (Electronic)

0074-0276 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18949325> >.

DICK, G. W.; KITCHEN, S. F.; HADDOW, A. J. Zika virus. I. Isolations and serological specificity. **Trans R Soc Trop Med Hyg**, v. 46, n. 5, p. 509-20, Sep 1952. ISSN 0035-9203 (Print)

0035-9203 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12995440> >.

DIGOUTTE, J. P. et al. Continuous cell lines and immune ascitic fluid pools in arbovirus detection. **Res Virol**, v. 143, n. 6, p. 417-22, Nov-Dec 1992. ISSN 0923-2516 (Print)

0923-2516 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1297177> >.

DONALISIO, M. R.; FREITAS, A. R. R.; ZUBEN, A. Arboviruses emerging in Brazil: challenges for clinic and implications for public health. **Rev Saude Publica**, v. 51, p. 30, Apr 10 2017. ISSN 1518-8787 (Electronic)

0034-8910 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28423140> >.

DUFFY, M. R. et al. Zika virus outbreak on Yap Island, Federated States of Micronesia. **N Engl J Med**, v. 360, n. 24, p. 2536-43, Jun 11 2009. ISSN 1533-4406 (Electronic)

0028-4793 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19516034> >.

DUPONT-ROUZEYROL, M. et al. Co-infection with Zika and dengue viruses in 2 patients, New Caledonia, 2014. **Emerg Infect Dis**, v. 21, n. 2, p. 381-2, Feb 2015. ISSN 1080-6059 (Electronic)

1080-6040 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25625687> >.

ESTOFOLETE, C. F. et al. Co-infection between Zika and different Dengue serotypes during DENV outbreak in Brazil. **J Infect Public Health**, Oct 6 2018. ISSN 1876-035X (Electronic)

1876-0341 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30301701> >.

FAJARDO, A.; CRISTINA, J.; MORENO, P. Emergence and Spreading Potential of Zika Virus. **Front Microbiol**, v. 7, p. 1667, 2016. ISSN 1664-302X (Print)

1664-302X (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27812357> >.

FARIA, N. R. et al. Establishment and cryptic transmission of Zika virus in Brazil and the Americas. **Nature**, v. 546, n. 7658, p. 406-410, Jun 15 2017. ISSN 1476-4687 (Electronic)

0028-0836 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28538727> >.

FAUCI, A. S.; MORENS, D. M. Zika Virus in the Americas--Yet Another Arbovirus Threat. **N Engl J Med**, v. 374, n. 7, p. 601-4, Feb 18 2016. ISSN 1533-4406 (Electronic)

0028-4793 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26761185> >.

FAVARO, E. A. et al. Physiological state of Aedes (Stegomyia) aegypti mosquitoes captured with MosquiTRAPs in Mirassol, Sao Paulo, Brazil. **J Vector Ecol**, v. 31, n. 2, p. 285-91, Dec 2006. ISSN 1081-1710 (Print)

1081-1710 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17249346> >.

FIGUEIREDO, L. T. Emergent arboviruses in Brazil. **Rev Soc Bras Med Trop**, v. 40, n. 2, p. 224-9, Mar-Apr 2007. ISSN 0037-8682 (Print)

0037-8682 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17568894> >.

FLAMAND, C. et al. The proportion of asymptomatic infections and spectrum of disease among pregnant women infected by Zika virus: systematic monitoring in French Guiana, 2016. **Euro Surveill**, v. 22, n. 44, Nov 2017. ISSN 1560-7917 (Electronic)

1025-496X (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29113627> >.

FOY, B. D. et al. Probable non-vector-borne transmission of Zika virus, Colorado, USA. **Emerg Infect Dis**, v. 17, n. 5, p. 880-2, May 2011. ISSN 1080-6059 (Electronic)

1080-6040 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21529401> >.

FRANK, C. et al. Sexual transmission of Zika virus in Germany, April 2016. **Euro Surveill**, v. 21, n. 23, Jun 9 2016. ISSN 1560-7917 (Electronic)

1025-496X (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27311329> >.

FREIRE, Paulo. Pedagogia do oprimido. 17. ed. Rio de Janeiro: Paz e Terra, 1987.

FREOUR, T. et al. Sexual transmission of Zika virus in an entirely asymptomatic couple returning from a Zika epidemic area, France, April 2016. **Euro Surveill**, v. 21, n. 23, Jun 9 2016. ISSN 1560-7917 (Electronic)

1025-496X (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27311680> >.

GABAGLIA, C. R. Zika virus and diagnostics. **Curr Opin Pediatr**, v. 29, n. 1, p. 107-113, Feb 2017. ISSN 1531-698X (Electronic)

1040-8703 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27870689> >.

GOURINAT, A. C. et al. Detection of Zika virus in urine. **Emerg Infect Dis**, v. 21, n. 1, p. 84-6, Jan 2015. ISSN 1080-6059 (Electronic)

1080-6040 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25530324> >.

GUEDES, D. R. et al. Zika virus replication in the mosquito *Culex quinquefasciatus* in Brazil. **Emerg Microbes Infect**, v. 6, n. 8, p. e69, Aug 9 2017. ISSN 2222-1751 (Electronic)

2222-1751 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28790458> >.

HADDOW, A. J. et al. Twelve Isolations of Zika Virus from *Aedes (Stegomyia) Africanus* (Theobald) Taken in and above a Uganda Forest. **Bull World Health Organ**, v. 31, p. 57-69, 1964. ISSN 0042-9686 (Print)

0042-9686 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14230895> >.

HALSTEAD, S. B. The Alexander D. Langmuir Lecture. The pathogenesis of dengue. Molecular epidemiology in infectious disease. **Am J Epidemiol**, v. 114, n. 5, p. 632-48, Nov 1981. ISSN 0002-9262 (Print)

0002-9262 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6272572> >.

HAMEL, R. et al. Biology of Zika Virus Infection in Human Skin Cells. **J Virol**, v. 89, n. 17, p. 8880-96, Sep 2015. ISSN 1098-5514 (Electronic)

0022-538X (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26085147> >.

HASSAN, F. I. et al. Congenital Abnormalities: Consequence of Maternal Zika Virus Infection: A Narrative Review. **Infect Disord Drug Targets**, v. 17, n. 1, p. 3-13, 2017. ISSN 2212-3989 (Electronic)

1871-5265 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27758685> >.

HOLBROOK, M. R. Historical Perspectives on Flavivirus Research. **Viruses**, v. 9, n. 5, Apr 30 2017. ISSN 1999-4915 (Electronic)

1999-4915 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28468299> >.

HUBALEK, Z.; RUDOLF, I.; NOWOTNY, N. Arboviruses pathogenic for domestic and wild animals. **Adv Virus Res**, v. 89, p. 201-75, 2014. ISSN 1557-8399 (Electronic)

0065-3527 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24751197> >.

IOVINE, N. M. et al. Coinfection With Zika and Dengue-2 Viruses in a Traveler Returning From Haiti, 2016: Clinical Presentation and Genetic Analysis. **Clin Infect Dis**, v. 64, n. 1, p. 72-75, Jan 1 2017. ISSN 1537-6591 (Electronic)

1058-4838 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27694479> >.

JOGUET, G. et al. Effect of acute Zika virus infection on sperm and virus clearance in body fluids: a prospective observational study. **Lancet Infect Dis**, v. 17, n. 11, p. 1200-1208, Nov 2017. ISSN 1474-4457 (Electronic)

1473-3099 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28838639> >.

JOHNSON, B. W.; RUSSELL, B. J.; LANCIOTTI, R. S. Serotype-specific detection of dengue viruses in a fourplex real-time reverse transcriptase PCR assay. **J Clin Microbiol**, v. 43, n. 10, p. 4977-83, Oct 2005. ISSN 0095-1137 (Print)

0095-1137 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16207951> >.

KARKHAH, A. et al. Zika virus: epidemiology, clinical aspects, diagnosis, and control of infection. **Eur J Clin Microbiol Infect Dis**, Aug 30 2018. ISSN 1435-4373 (Electronic)

0934-9723 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30167886> >.

KAWIECKI, A. B.; CHRISTOFFERSON, R. C. Zika Virus-Induced Antibody Response Enhances Dengue Virus Serotype 2 Replication In Vitro. **J Infect Dis**, v. 214, n. 9, p. 1357-1360, Nov 1 2016. ISSN 1537-6613 (Electronic)

0022-1899 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27521359> >.

KLEBER DE OLIVEIRA, W. et al. Increase in Reported Prevalence of Microcephaly in Infants Born to Women Living in Areas with Confirmed Zika Virus Transmission During the First Trimester of Pregnancy - Brazil, 2015. **MMWR Morb Mortal Wkly Rep**, v. 65, n. 9, p. 242-7, Mar 11 2016. ISSN 1545-861X (Electronic)

0149-2195 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26963593> >.

KUNO, G.; CHANG, G. J. Full-length sequencing and genomic characterization of Bagaza, Kedougou, and Zika viruses. **Arch Virol**, v. 152, n. 4, p. 687-96, 2007. ISSN 0304-8608 (Print)

0304-8608 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17195954> >.

LANCIOTTI, R. S. et al. Genetic and serologic properties of Zika virus associated with an epidemic, Yap State, Micronesia, 2007. **Emerg Infect Dis**, v. 14, n. 8, p. 1232-9, Aug 2008. ISSN 1080-6059 (Electronic)

1080-6040 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18680646> >.

LAZEAR, H. M.; DIAMOND, M. S. Zika Virus: New Clinical Syndromes and Its Emergence in the Western Hemisphere. **J Virol**, v. 90, n. 10, p. 4864-4875, May 15 2016. ISSN 1098-5514 (Electronic)

0022-538X (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26962217> >.

LI, M. et al. Dengue immune sera enhance Zika virus infection in human peripheral blood monocytes through Fc gamma receptors. **PLoS One**, v. 13, n. 7, p. e0200478, 2018. ISSN 1932-6203 (Electronic)

1932-6203 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30044839> >.

MACNAMARA, F. N. Zika virus: a report on three cases of human infection during an epidemic of jaundice in Nigeria. **Trans R Soc Trop Med Hyg**, v. 48, n. 2, p. 139-45, Mar 1954. ISSN 0035-9203 (Print)

0035-9203 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/13157159> >.

MAGNUS, M. M. et al. Risk of Zika virus transmission by blood donations in Brazil. **Hematol Transfus Cell Ther**, v. 40, n. 3, p. 250-254, Jul-Sep 2018. ISSN 2531-1387 (Electronic)

2531-1379 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30128434> >.

MASEL, J. et al. Does prior dengue virus exposure worsen clinical outcomes of Zika virus infection? A systematic review, pooled analysis and lessons learned. **PLoS Negl Trop Dis**, v. 13, n. 1, p. 1-14, 2019.

MASSAD, E. et al. Estimating the probability of dengue virus introduction and secondary autochthonous cases in Europe. **Sci Rep**, v. 8, n. 1, p. 4629, Mar 15 2018. ISSN 2045-2322 (Electronic)

2045-2322 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29545610> >.

MASSAD, E. et al. On the origin and timing of Zika virus introduction in Brazil. **Epidemiol Infect**, v. 145, n. 11, p. 2303-2312, Aug 2017. ISSN 1469-4409 (Electronic)

0950-2688 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28675351> >.

MAYER, S. V.; TESH, R. B.; VASILAKIS, N. The emergence of arthropod-borne viral diseases: A global prospective on dengue, chikungunya and zika fevers. **Acta Trop**, v. 166, p. 155-163, Feb 2017. ISSN 1873-6254 (Electronic)

0001-706X (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27876643> >.

MCCARTHY, M. Zika virus was transmitted by sexual contact in Texas, health officials report. **BMJ**, v. 352, p. i720, Feb 4 2016. ISSN 1756-1833 (Electronic)

0959-8138 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26848011> >.

MCCRACKEN, M. K. et al. Impact of prior flavivirus immunity on Zika virus infection in rhesus macaques. **PLoS Pathog**, v. 13, n. 8, p. e1006487, Aug 2017. ISSN 1553-7374 (Electronic)

1553-7366 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28771605> >.

METSKY, H. C. et al. Zika virus evolution and spread in the Americas. **Nature**, v. 546, n. 7658, p. 411-415, Jun 15 2017. ISSN 1476-4687 (Electronic)

0028-0836 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28538734> >.

MINER, J. J.; DIAMOND, M. S. Zika Virus Pathogenesis and Tissue Tropism. **Cell Host Microbe**, v. 21, n. 2, p. 134-142, Feb 8 2017. ISSN 1934-6069 (Electronic)

1931-3128 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28182948> >.

MLAKAR, J. et al. Zika Virus Associated with Microcephaly. **N Engl J Med**, v. 374, n. 10, p. 951-8, Mar 10 2016. ISSN 1533-4406 (Electronic)

0028-4793 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26862926> >.

MOORE, C. A. et al. Characterizing the Pattern of Anomalies in Congenital Zika Syndrome for Pediatric Clinicians. **JAMA Pediatr**, v. 171, n. 3, p. 288-295, Mar 1 2017. ISSN 2168-6211 (Electronic)

2168-6203 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27812690> >.

MOREIRA, J. et al. Sexually acquired Zika virus: a systematic review. **Clin Microbiol Infect**, v. 23, n. 5, p. 296-305, May 2017. ISSN 1469-0691 (Electronic)

1198-743X (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28062314> >.

MOULIN, E. et al. Simultaneous outbreaks of dengue, chikungunya and Zika virus infections: diagnosis challenge in a returning traveller with nonspecific febrile illness. **New Microbes New Infect**, v. 11, p. 6-7, May 2016. ISSN 2052-2975 (Print)

2052-2975 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27006779> >.

MURRAY, K. O. et al. Prolonged Detection of Zika Virus in Vaginal Secretions and Whole Blood. **Emerg Infect Dis**, v. 23, n. 1, p. 99-101, Jan 2017. ISSN 1080-6059 (Electronic)

1080-6040 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27748649> >.

MUSSO, D. et al. Potential for Zika virus transmission through blood transfusion demonstrated during an outbreak in French Polynesia, November 2013 to February 2014. **Euro Surveill**, v. 19, n. 14, Apr 10 2014. ISSN 1560-7917 (Electronic)

1025-496X (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24739982> >.

MUSSO, D. et al. Potential sexual transmission of Zika virus. **Emerg Infect Dis**, v. 21, n. 2, p. 359-61, Feb 2015. ISSN 1080-6059 (Electronic)

1080-6040 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25625872> >.

NASCIMENTO, O. J. M.; DA SILVA, I. R. F. Guillain-Barre syndrome and Zika virus outbreaks. **Curr Opin Neurol**, v. 30, n. 5, p. 500-507, Oct 2017. ISSN 1473-6551 (Electronic)

1350-7540 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28617719> >.

NEUMAYR, A. et al. Sentinel surveillance of imported dengue via travellers to Europe 2012 to 2014: TropNet data from the DengueTools Research Initiative. **Euro Surveill**, v. 22, n. 1, Jan 5 2017. ISSN 1560-7917 (Electronic)

1025-496X (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28080959> >.

NICASTRI, E. et al. Persistent detection of Zika virus RNA in semen for six months after symptom onset in a traveller returning from Haiti to Italy, February 2016. **Euro Surveill**, v. 21, n. 32, Aug 11 2016. ISSN 1560-7917 (Electronic)

1025-496X (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27541989> >.

OLIVEIRA, D. B. L. et al. Persistence and Intra-Host Genetic Evolution of Zika Virus Infection in Symptomatic Adults: A Special View in the Male Reproductive System. **Viruses**, v. 10, n. 11, Nov 7 2018. ISSN 1999-4915 (Electronic)

1999-4915 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30405055> >.

OZKURT, Z.; TANRIVERDI, E. C. Global Alert: Zika Virus-an Emerging Arbovirus. **Eurasian J Med**, v. 49, n. 2, p. 142-147, Jun 2017. ISSN 1308-8734 (Print)

1308-8734 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28638259> >.

PANTOJA, P. et al. Zika virus pathogenesis in rhesus macaques is unaffected by pre-existing immunity to dengue virus. **Nat Commun**, v. 8, p. 15674, Jun 23 2017. ISSN 2041-1723 (Electronic)

2041-1723 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28643775> >.

PASSOS, S. R. L. et al. Detection of Zika Virus in April 2013 Patient Samples, Rio de Janeiro, Brazil. **Emerg Infect Dis**, v. 23, n. 12, p. 2120-2121, Dec 2017. ISSN 1080-6059 (Electronic)

1080-6040 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28953451> >.

PAZ-BAILEY, G. et al. Persistence of Zika Virus in Body Fluids - Final Report. **N Engl J Med**, v. 379, n. 13, p. 1234-1243, Sep 27 2018. ISSN 1533-4406 (Electronic)

0028-4793 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28195756> >.

PERKASA, A. et al. Isolation of Zika Virus from Febrile Patient, Indonesia. **Emerg Infect Dis**, v. 22, n. 5, p. 924-5, May 2016. ISSN 1080-6059 (Electronic)

1080-6040 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27088970> >.

PESSOA, R. et al. Investigation Into an Outbreak of Dengue-like Illness in Pernambuco, Brazil, Revealed a Cocirculation of Zika, Chikungunya, and Dengue Virus Type 1. **Medicine (Baltimore)**, v. 95, n. 12, p. e3201, Mar 2016. ISSN 1536-5964 (Electronic)

0025-7974 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27015222> >.

PETERSEN, L. R.; JAMIESON, D. J.; HONEIN, M. A. Zika Virus. **N Engl J Med**, v. 375, n. 3, p. 294-5, Jul 21 2016. ISSN 1533-4406 (Electronic)

0028-4793 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27355409> >.

PRIYAMVADA, L. et al. Human antibody responses after dengue virus infection are highly cross-reactive to Zika virus. **Proc Natl Acad Sci U S A**, v. 113, n. 28, p. 7852-7, Jul 12 2016. ISSN 1091-6490 (Electronic)

0027-8424 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27354515> >.

QGIS. **QGIS Development Team - QGIS Geographic Information System. Open Source Geospatial Foundation Project.** 2018.

RASMUSSEN, S. A. et al. Zika Virus and Birth Defects--Reviewing the Evidence for Causality. **N Engl J Med**, v. 374, n. 20, p. 1981-7, May 19 2016. ISSN 1533-4406 (Electronic)

0028-4793 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27074377> >.

RODRIGUEZ-BARRAQUER, I. et al. Impact of preexisting dengue immunity on Zika virus emergence in a dengue endemic region. **Science**, v. 363, n. 6427, p. 607-610, Feb 8 2019. ISSN 1095-9203 (Electronic)

0036-8075 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30733412> >.

ROZE, B. et al. Zika virus detection in urine from patients with Guillain-Barre syndrome on Martinique, January 2016. **Euro Surveill**, v. 21, n. 9, p. 30154, 2016. ISSN 1560-7917 (Electronic)

1025-496X (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26967758> >.

SAIZ, J. C. et al. Zika Virus: What Have We Learnt Since the Start of the Recent Epidemic? **Front Microbiol**, v. 8, p. 1554, 2017. ISSN 1664-302X (Print)

1664-302X (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28878742> >.

SEVVANA, M. et al. Refinement and Analysis of the Mature Zika Virus Cryo-EM Structure at 3.1 Å Resolution. **Structure**, v. 26, n. 9, p. 1169-1177 e3, Sep 4 2018. ISSN 1878-4186 (Electronic)

0969-2126 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29958768> >.

SHARMA, A.; LAL, S. K. Zika Virus: Transmission, Detection, Control, and Prevention. **Front Microbiol**, v. 8, p. 110, 2017. ISSN 1664-302X (Print)

1664-302X (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28217114> >.

SHINOHARA, K. et al. Zika fever imported from Thailand to Japan, and diagnosed by PCR in the urines. **J Travel Med**, v. 23, n. 1, Jan 2016. ISSN 1708-8305 (Electronic)

1195-1982 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26782128> >.

SIMPSON, D. I. Zika Virus Infection in Man. **Trans R Soc Trop Med Hyg**, v. 58, p. 335-8, Jul 1964. ISSN 0035-9203 (Print)

0035-9203 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14175744> >.

SINGH, R. K. et al. Zika virus - emergence, evolution, pathology, diagnosis, and control: current global scenario and future perspectives - a comprehensive review. **Vet Q**, v. 36, n. 3, p. 150-75, Sep 2016. ISSN 1875-5941 (Electronic)

0165-2176 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27158761> >.

STAPLES, J. E. et al. Interim Guidelines for the Evaluation and Testing of Infants with Possible Congenital Zika Virus Infection - United States, 2016. **MMWR Morb Mortal Wkly Rep**, v. 65, n. 3, p. 63-7, Jan 29 2016. ISSN 1545-861X (Electronic)

0149-2195 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26820387> >.

TERZIAN, A. C. B. et al. Long-Term Viruria in Zika Virus-Infected Pregnant Women, Brazil, 2016. **Emerg Infect Dis**, v. 23, n. 11, p. 1891-1893, Nov 2017. ISSN 1080-6059 (Electronic)

1080-6040 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29048293> >.

THANGAMANI, S. et al. Vertical Transmission of Zika Virus in Aedes aegypti Mosquitoes. **Am J Trop Med Hyg**, v. 95, n. 5, p. 1169-1173, Nov 2 2016. ISSN 1476-1645 (Electronic)

0002-9637 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27573623> >.

VILLA, R. Zika, or the burden of uncertainty. **Clin Ter**, v. 167, n. 1, p. 7-9, 2016. ISSN 1972-6007 (Electronic)

0009-9074 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26980631> >.

WAGGONER, J. J. et al. Viremia and Clinical Presentation in Nicaraguan Patients Infected With Zika Virus, Chikungunya Virus, and Dengue Virus. **Clin Infect Dis**, v. 63, n. 12, p. 1584-1590, Dec 15 2016. ISSN 1537-6591 (Electronic)

1058-4838 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27578819> >.

WAY, J. H.; BOWEN, E. T.; PLATT, G. S. Comparative studies of some African arboviruses in cell culture and in mice. **J Gen Virol**, v. 30, n. 1, p. 123-30, Jan 1976. ISSN 0022-1317 (Print)

0022-1317 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1245842> >.

WEAVER, S. C. et al. Zika, Chikungunya, and Other Emerging Vector-Borne Viral Diseases. **Annu Rev Med**, v. 69, p. 395-408, Jan 29 2018. ISSN 1545-326X (Electronic)

0066-4219 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28846489> >.

WEAVER, S. C. et al. Zika virus: History, emergence, biology, and prospects for control. **Antiviral Res**, v. 130, p. 69-80, Jun 2016. ISSN 1872-9096 (Electronic)

0166-3542 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26996139> >.

WEAVER, S. C.; REISEN, W. K. Present and future arboviral threats. **Antiviral Res**, v. 85, n. 2, p. 328-45, Feb 2010. ISSN 1872-9096 (Electronic)

0166-3542 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19857523> >.

WEINBREN, M. P.; WILLIAMS, M. C. Zika virus: further isolations in the Zika area, and some studies on the strains isolated. **Trans R Soc Trop Med Hyg**, v. 52, n. 3, p. 263-8, May 1958. ISSN 0035-9203 (Print)

0035-9203 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/13556872> >.

WHITE, M. K. et al. Zika virus: An emergent neuropathological agent. **Ann Neurol**, v. 80, n. 4, p. 479-89, Oct 2016. ISSN 1531-8249 (Electronic)

0364-5134 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27464346> >.

WIKAN, N.; SMITH, D. R. Zika virus: history of a newly emerging arbovirus. **Lancet Infect Dis**, v. 16, n. 7, p. e119-e126, Jul 2016. ISSN 1474-4457 (Electronic)

1473-3099 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27282424> >.

ZANLUCA, C. et al. First report of autochthonous transmission of Zika virus in Brazil. **Mem Inst Oswaldo Cruz**, v. 110, n. 4, p. 569-72, Jun 2015. ISSN 1678-8060 (Electronic)

0074-0276 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26061233> >.

ZHANG, F. C. et al. Excretion of infectious Zika virus in urine. **Lancet Infect Dis**, v. 16, n. 6, p. 641-642, Jun 2016. ISSN 1474-4457 (Electronic)

1473-3099 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27184420> >.

ZHU, Z. et al. Comparative genomic analysis of pre-epidemic and epidemic Zika virus strains for virological factors potentially associated with the rapidly expanding epidemic. **Emerg Microbes Infect**, v. 5, p. e22, Mar 16 2016. ISSN 2222-1751 (Electronic)

2222-1751 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26980239> >.

ZIMMERMAN, M. G. et al. Cross-Reactive Dengue Virus Antibodies Augment Zika Virus Infection of Human Placental Macrophages. **Cell Host Microbe**, v. 24, n. 5, p. 731-742 e6, Nov 14 2018. ISSN 1934-6069 (Electronic)

1931-3128 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30439342> >.