

Microcefalia em Recém-Natos Associada ao Vírus Zika

Carla de Paula Barfknecht¹, Camila Nunes de Moraes Ribeiro²

Resumo

Descoberto em um macaco Rhesus em 1947 na floresta de Zika em Uganda, na África, durante um estudo realizado sobre a Febre Amarela, o Zika vírus é um flavivírus com RNA e possui atualmente duas linhagens conhecidas, a Africana e a Asiática, sendo transmitido principalmente pela picada do mosquito fêmea do gênero *Aedes*. O primeiro caso relacionado ao Zika Vírus foi relatado no Brasil em março de 2014, na Bahia, mas somente em maio de 2015 foi confirmada a presença de uma estirpe deste patógeno, com 99% de similaridade com a estirpe encontrada na Polinésia Francesa. Na grande parte da população, é uma patologia assintomática, muitas vezes podendo ser confundida com a dengue, mas em gestantes pode causar graves consequências aos fetos, como por exemplo, a microcefalia. O diagnóstico pode ser realizado através de técnica de reação em cadeia da polimerase, pesquisa de anticorpos circulantes, entre outras. Através estudo de diversas fontes sobre o assunto, desde a etiologia até a profilaxia, foi constatado que existem diversos fatores podem ocasionar microcefalia, e que o Zika Vírus está se alastrando para diversos continentes. Desta forma, a melhor forma de prevenção é a orientação da população quanto às formas de transmissão, sintomatologia e em relação ao mosquito vetor. Para os profissionais da saúde, é importante salientar a importância das notificações compulsórias e do seguimento das normas de biossegurança.

Palavras-chave: Zika Vírus. Microcefalia. Recém-natos. *Aedes Aegypti*. Flavivírus.

Abstract

Discovered in a Rhesus monkey in 1947 in the Zika Forest in Uganda, Africa, during a study on Yellow Fever, the Zika virus is a flavivirus with RNA and currently has two known strains, African and Asian, being transmitted primarily by the bite of the female mosquito of the genus *Aedes*. The first case related to Zika Virus was reported in Brazil in March 2014 in Bahia, but only in May of 2015 was the presence of a strain of this pathogen confirmed, with 99% similarity to the strain found in French Polynesia. In the large part of the population, it is an asymptomatic pathology, often confusing with dengue, but in pregnant women can cause profound consequences to the fetuses, such as microcephaly. The diagnosis can be made through a polymerase chain reaction technique, research of circulating antibodies, among others. Through a study of several sources on the subject, from etiology to prophylaxis, it was found that several factors can cause microcephaly, and that the Zika Virus is spreading to several continents. In this way, the best way of prevention is the orientation of the population regarding the forms of transmission, symptomatology and in relation to the mosquito vector. For health professionals, it is important to emphasize the importance of mandatory notifications and follow-up of biosafety standards.

Keywords: Zika Virus. Microcephaly. Newly-born. Flavivirus.

Introdução

A nomenclatura designada ao vírus Zika (ZIKAV) deriva da sua descoberta em 1947 na floresta Zika em Uganda, durante um estudo sobre febre amarela em que este patógeno foi encontrado isolado em um macaco Rhesus (PINTO *et al.*, 2015). ZIKAV é um vírus com RNA e possui duas

¹ Acadêmico do curso de Biomedicina, Universidade Tuiuti do Paraná (Curitiba, PR). Endereço eletrônico para correspondência: carlabarfknecht1995@hotmail.com, camilanunesribeiro@gmail.com

² Professora Adjunta e coordenadora do Curso de Biomedicina e de Biotecnologia da Universidade Tuiuti do Paraná (Curitiba, PR).

linhagens conhecidas, a Africana e a Asiática, e a patologia ocasionada por este se trata de uma arbovirose do gênero *Flavivírus* transmitida através da picada do mosquito fêmea do gênero *Aedes*, embora possam existir outras possibilidades de transmissão, como a via sexual e transplacentária, sendo muito associada a patologias como Febre Amarela, Patologia do Nilo Ocidental e a Dengue (ZANLUCA, 2015).

O quadro clínico se caracteriza como uma síndrome febril autolimitada com um ciclo de aproximadamente 7 dias, sem complicações, comumente confundida com à síndrome de Guillain-Barré (BRASIL, 2015d). Grande parte dos pacientes infectados é considerada assintomática, porém, podem ocorrer manifestações de exantema maculopapular, pruriginoso, artralgia, mialgia, cefaleia, astenia (D.FOY, 2011).

Nos últimos anos, devido a vários casos relatados pelo mundo, estudos de caso vêm sendo realizados sobre a relação entre a infecção por este vírus em gestantes e a ocorrência de danos ou patologias cerebrais e craniofaciais em recém-nascidos (SCHULER-FACCINI, 2016). Entretanto, pouco se conhece sobre a relação entre a infecção pelo Zika vírus (ZIKAV) em gestantes, e estes problemas de malformação do sistema nervoso central dos seus respectivos fetos. Tem sido descrita na literatura que a principal malformação observada é a diminuição da circunferência cefálica, conhecida popularmente como microcefalia (BRIGGS; ROBERTS, 2016).

Neste contexto, em muitos casos, o vírus foi isolado no líquido amniótico, além de seu RNA ser encontrado em amostras de sangue e tecidos de um recém-nato que apresentava diminuição da circunferência cefálica (MLAKAR *et al.*, 2016), corroborando com a hipótese de haver relação direta entre infecção materna e alterações no desenvolvimento fetal.

Além disso, em outros casos de microcefalia, foram encontradas evidências deste agente como partículas densas consistentes com Zika vírus no retículo endoplasmático danificado, estruturas com invólucro luminoso semelhante aos restos de replicação característicos dos flavivírus, indicando replicação viral no cérebro fetal com sistema nervoso central vastamente danificado, e desta forma, evidências consistentes com a detecção do Zika vírus no cérebro fetal (SCHULER-FACCINI, 2016).

Existem estudos que comprovam que a microcefalia pode ser adquirida ou congênita, muitas vezes causada pela exposição a teratogênicos no decorrer da gravidez. Algumas das causas mais comuns são:

- A fusão prematura das placas ósseas que formam o crânio do feto, denominada Craniossinostose, pode ocorrer sem motivo aparente e causar microcefalia. O tratamento envolve cirurgias para separar os ossos fundidos para gerar espaço suficiente para o desenvolvimento cerebral (BURNS *et al.*, 2014).
- Doenças cromossômicas, como a Síndrome de Down podem gerar microcefalia como consequência (KAUFFMAN; HELITO, 2007).
- Infecções ocorridas durante a gestação também são causas frequentes de microcefalia, como toxoplasmose, varicela, rubéola e citomegalovírus (HAY *et al.*, 2016).

- Fenilcetonúria materna, é um defeito congênito que impede o organismo da mãe de quebrar o aminoácido chamado fenilalanina. Inclusive, existe um relato de caso de uma mãe com fenilcetonúria a qual teve duas gestações, uma foi diagnosticada hiperfenilalaninemia e controlada com dieta específica durante o período gestacional. O recém-nascido não apresentou anormalidades tanto físicas como defeitos congênitos. E a outra gestação, a qual não houve o diagnóstico de fenilcetonúria, gerou uma criança com deficiência psicomotora severa, distúrbios auditivos e principalmente microcefalia (FIGUEIRÓ-FILHO *et al.*, 2004).
- Álcool e drogas na gestação: O consumo de bebida alcoólica durante a gestação, pode causar a síndrome do feto alcoólica, que se caracteriza como alterações oculares, alterações do sistema nervoso central, cardiopatia e microcefalia, dependendo da idade gestacional e da quantidade ingerida pela gestante. A partir do terceiro ou quarto mês gestacional e em menor quantidade, o resultado é microcefalia discreta, hiperatividade e déficit de atenção, que é considerado “Efeito Feto Alcoólico” (DROGAS, 2011).
- Uso e exposição a pesticidas durante a gestação: Pesquisadores argentinos da *Physician in the Crop-Sprayed Towns* sugeriram a hipótese de que a microcefalia foi causada pelo uso indevido de um larvicida contra o mosquito *Aedes aegypti*, o Piriproxifeno, pelo governo brasileiro, isso explicaria porque a Colômbia possui mais de cinco mil gestantes confirmadas com o Vírus Zika e nenhum registro de microcefalia (ALBUQUERQUE *et al.*, 2016).

O objetivo do presente trabalho é estabelecer possíveis relações entre a infecção pelo ZIKAV em gestantes e seu potencial teratogênico aos fetos, em especial a formação de microcefalia.

1 Metodologia

O presente trabalho é uma revisão de literatura sobre relação entre o vírus Zika e o desenvolvimento de microcefalia em recém-natos, utilizando para tal artigos científicos, literatura médica em bases de dados como *PubMed*, *Scielo*, *Bibliomed*, *Academia Médica* e em literaturas sobre o tema descritas nos últimos cinco anos.

2 Resultados e Discussão

2.1 Etiologia

O Zika Vírus foi descrito pela primeira vez em 1952 no continente africano, a partir de uma amostra coletada de um macaco Rhesus que apresentava intenso quadro de febre, na floresta de Zika, em Uganda. Porém, só foi descrito em seres humanos pela primeira vez em 1954, também no continente africano, especificamente na Nigéria e em casos isolados e esporádicos na Ásia (UJVARI, 2011).

Apenas em 2007 que ocorreu a primeira epidemia registrada pelo Zika Vírus na Ilha de Yap, localizada na Micronésia, Pacífico Sul, registrando a passagem do Zika Vírus para além dos

continentes africano e asiático. Nesse primeiro caso de epidemia, é estimado que 73% da população da ilha tenha sido exposta ao vírus (WERTHEIM *et al.*, 2012).

No ano de 2013, o vírus já tinha sido registrado na Polinésia, território francês na mesma região, que possui cerca de 270.000 habitantes ao longo de 67 ilhas da região (SOUZA, 2016). Ainda em 2013, mais de 10.000 casos do Zika Vírus foram relatados, muitos desses evoluindo para Meningoencefalite, Síndrome de Guillain-Barré, juntamente com púrpura trombocitopênica e leucopenia (OPAS, 2015).

Desde 2007 até 2016, o vírus foi transmitido em 61 territórios diferentes, porém com estirpes diferentes (OMS, 2016). Estudos com sequenciamento genético comprovaram que a estirpe circulante na Polinésia Francesa era bastante semelhante à estirpe que estava presente no território asiático, demonstrando uma disseminação da mesma (CAO-LORMEAU *et al.*, 2014). Em fevereiro de 2014, essa mesma estirpe foi encontrada em outras ilhas do Pacífico Sul, da Oceania e até mesmo à Ilha de Páscoa (MUSSO; NHAN, 2015). Infecções esporádicas pelo vírus são frequentes em pacientes que retornam de viagens turísticas às áreas onde há comprovada circulação viral não resultando, necessariamente na disseminação do vírus nestes países onde o mosquito vetor não circula ou não encontra condições ambientais ideais para a sua proliferação (TAPPE *et al.*, 2014).

Em novembro de 2013, houve o relato na Europa do primeiro caso confirmado laboratorialmente, sendo o paciente alemão que retornava de uma viagem a Tailândia e que apresentou sintomatologia clássica da virose ainda na Tailândia. Quando retornou à Alemanha foi submetido a exames laboratoriais, 10 dias após o surgimento dos sintomas que detectaram anticorpos neutralizantes específicos contra as partículas de vírus da Zika (TAPPE *et al.*, 2014).

Existem duas hipóteses circulantes respeito da chegada do vírus da Zika ao Brasil, sendo a primeira que defende a disseminação do vírus através turistas infectados que vieram para a Copa do Mundo, em 2014. Esta alternativa pode não ser a explicação, já que nenhum país considerado infectado pelo Zika Vírus da região do Pacífico Sul participou do evento. A segunda hipótese é mais viável, pois se acredita que o vírus da Zika tenha sido trazido ao Brasil por participantes de uma competição de canoagem que ocorreu na Lagoa Rodrigo de Freitas, no Rio de Janeiro, em agosto de 2014. Isto porque esta competição contou com a participação de mais de dois mil atletas de todo o mundo, inclusive representantes da Polinésia Francesa, Nova Caledônia e das Ilhas Cooke, regiões altamente endêmicas (ZANLUCA *et al.*, 2015).

Neste contexto, o Zika Vírus foi relatado pela primeira vez no Brasil em março de 2014, em um grupo de pacientes com sintomas similares ao da dengue em um hospital de Camaçari, no estado da Bahia, mas somente em maio de 2015 foi constatada a presença do material genético de uma estirpe do vírus da Zika que apresentou 99% de similaridade com a estirpe encontrada na Polinésia Francesa. Uma turista italiana que esteve em Salvador, na Bahia, apresentou a infecção pelo vírus da Zika ao retornar à Itália fornecendo uma comprovação da circulação do vírus em território brasileiro e da capacidade dos mosquitos do gênero *Aedes* de transmitir este vírus, colocando em risco tanto os residentes de áreas de risco quanto os turistas que frequentam as

mesmas (CAMPOS; BANDEIRA; SARDI, 2015).

Tanto as amostras deste vírus obtidas de pacientes no Brasil quanto as de pacientes no Chile são geneticamente relacionadas à estirpe asiática encontrada na Polinésia Francesa. O que pode indicar uma terceira rota para a entrada do vírus em no Brasil, visto que em fevereiro de 2014 foi confirmada a transmissão autóctone do Zika vírus no Chile. Na Copa de 2014, três meses depois desta confirmação, contamos com a presença de inúmeros chilenos em território brasileiro. Potencialmente, o vírus teria sido transportado das ilhas Sul do Pacífico à Ilha de Páscoa no litoral do Chile e posteriormente ao Brasil (KATSUNA *et al.*, 2014).

Em maio de 2015 foi lançado um alerta epidemiológico pela Organização Pan Americana de Saúde (OPAS) listando os países da América que confirmaram a presença dos mosquitos do gênero *Aedes* e os convocando a criarem procedimentos técnicos necessários para a detecção e confirmação dos casos suspeitos de infecção pelo Zika vírus, a também proporcionarem o atendimento médico básico aos pacientes positivados e a implantarem as estratégias de comunicação ao público das medidas necessárias para redução do mosquito vetor nas comunidades e áreas de risco. A principal motivação para a emissão desse alerta foi o fato de vários pacientes terem sido atendidos com sintomas semelhantes aos da dengue, como edema nas extremidades dos membros superiores e inferiores, febre moderada, exantema maculopapular, com prurido, crises de cefaleia, dor retrorbital, conjuntivite não purulenta, vertigem, dores musculares e sintomas gastrointestinais. O RNA do vírus da Zika foi encontrado no soro de vários destes pacientes, sendo este o primeiro relato de transmissão autóctone do Zika Vírus no Brasil (ZANLUCA *et al.*, 2015).

O Brasil foi o primeiro país do mundo a relatar e confirmar laboratorialmente a infecção por este vírus, sendo os primeiros pacientes a serem analisados um indivíduo do sexo masculino em corticoterapia por possuir Lúpus Eritematoso Sistêmico, uma adolescente de 16 anos e um neonato. Provavelmente a estirpe de vírus da Zika circulante no Brasil tenha sofrido algum tipo de transformação genética que contribuiu para o aumento de sua patogenicidade em humanos, até porque a microcefalia também é raramente relatada nos países que já enfrentaram epidemias por este vírus. As mutações na proteína E presente no envelope de vários vírus da mesma família a que pertence o vírus da Zika (família *Flaviviridae*) têm sido associadas ao aumento de sua capacidade de gerar doenças graves em humanos, inclusive a microcefalia (CAMPOS; BANDEIRA; SARDI, 2015).

Após o relato de casos de microcefalia em neonatos nas regiões de risco, foram intensificadas as medidas de controle da proliferação do mosquito vetor. Em outubro de 2015 começaram a surgir no Brasil dados indicativos de transmissão vertical do vírus da Zika, encontrado nas amostras de um neonato no estado do Ceará, que faleceu poucos minutos após o nascimento e que apresentava alterações neurológicas como microcefalia. O aumento do volume do líquido amniótico também foi relatado neste caso, fato que pode ser indicativo de problemas neurológicos no feto que interferiram com sua capacidade de deglutição do líquido amniótico fazendo com que o volume aumentasse consideravelmente ao longo da gestação (BRASIL, 2015b).

Na data de 18 de fevereiro de 2016 tornou-se obrigatória a notificação dos casos suspeitos de Zika em todos os estados do país, medida instituída pela Portaria 204, de 17 de fevereiro de 2016. De acordo com a mesma, a notificação deve ser feita em 24 horas nos casos de gestantes com suspeita de infecção pelo vírus ou de óbito suspeito. Com essa nova medida, espera-se avaliar como o vírus se dispersa nos estados brasileiros e da prevalência da virose na população (BRASIL, 2016c).

As infecções decorrentes do vírus da Zika são consideradas emergentes no continente Asiático e Africano há alguns anos e no contexto atual, já é considerada uma patologia emergente inclusive nas Américas, onde a transmissão autóctone do vírus já tem sido observada na maioria dos países ou territórios pela Organização Pan Americana de Saúde. De acordo com o último relatório situacional publicado em 31 de março de 2016, 33 países e territórios do continente americano confirmaram a transmissão autóctone do vírus da Zika (MLAKAR et al., 2016).

Para estabelecer a relação entre a infecção pelo vírus e seu efeito teratogênico, é importante conhecer sua estrutura e ação no organismo do vetor e do hospedeiro. Desta forma, este patógeno possui genoma ribonucleico - RNA - de cadeia simples com polaridade positiva, com invólucro lipídico derivado do retículo endoplasmático das células infectadas por estes, composto pelo genoma viral que é responsável por formar outras proteínas, pela atividade enzimática, pelo controle de funções como replicação, tradução e resposta imunológica; pela proteína C, proteínas de superfície M e E (SAGAR, 2016).

Dentro do envelope encontra-se o nucleocapsídeo que é composto por proteínas virais que se dobram e se ligam ao redor do código genético viral que é constituído de uma molécula de RNA de fita simples positivo. O sinal positivo sinaliza que este tipo de RNA viral tem estrutura parecida com o mRNA e que podem utilizar as nossas células hospedeiras para a transcrição de novos genomas virais, traduzidos pelos nossos ribossomos em proteínas virais que serão úteis na replicação do vírus, para regulação do processo de replicação e por fim, para a montagem de novas partículas virais. Assim, estas novas partículas são liberadas na corrente sanguínea, podendo ser sugadas pelas fêmeas do mosquito vetor que serão infectadas e produzirão novos vírus em várias de suas células, dando continuidade no ciclo de transmissão (MLAKAR et al., 2016).

As glicoproteínas presentes na superfície do envelope viral são necessárias para a adesão das partículas dos Flavivirus nos receptores presentes na superfície das células hospedeiras, já que existe uma grande variedade de moléculas presentes na superfície de células que atuarão como receptores na etapa inicial da infecção. Este é um dos motivos pelos quais são capazes de infectarem inúmeros tipos celulares presentes em órgãos vitais do corpo dos animais e de gerarem graves transformações em suas estruturas (PERERA-LECOIN et al., 2014).

Os vírus da Zika (fig. 1) são relacionados a outro grupo de Flavivirus denominados de Spondweni vírus, devido ao sequenciamento do gene da proteína NS5 (NS - não-estrutural, não faz parte dos envoltórios virais, mas que auxilia na regulação da replicação viral). Como relatado anteriormente, os vírus da Zika são agrupados em duas linhagens, a estirpe africana e a asiática, sendo a asiática a mais dispersa no mundo. O genoma do vírus da Zika possui organização parecida com a de outros Flavivirus, codificando três proteínas estruturais e sete não estruturais (SOUZA, 2016). (Fig. 2)

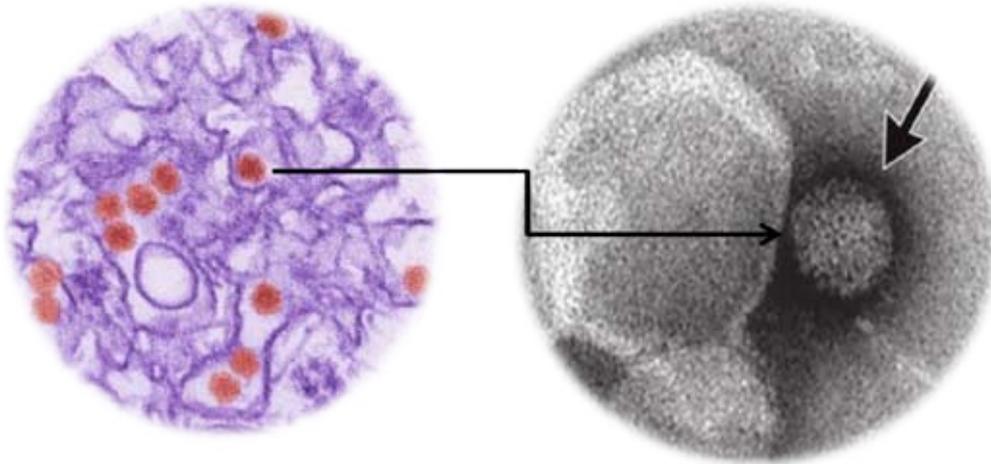


FIGURA 1 - Estrutura Interna do Zika Vírus

Partículas do vírus Zika vistas ao microscópio eletrônico na primeira apresentando o envelope e o nucleocapsídeo e na segunda ainda no interior dos neurônios fetais, em ambos os casos associadas a membranas intracelulares provavelmente do retículo endoplasmático.

Fonte: CDC, 2016. Disponível em: <<http://www.cdc.gov/zika/transmission/index.html>>

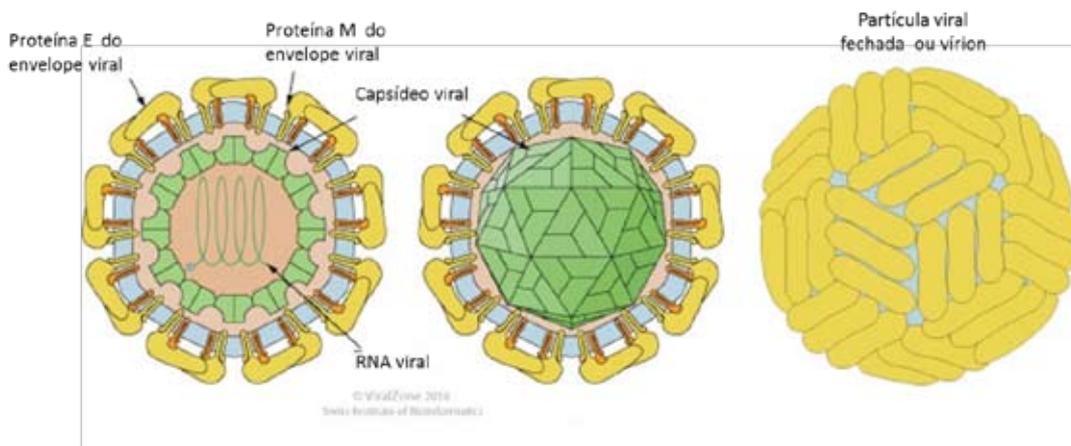


FIGURA 2 - Proteínas Estruturais e Não Estruturais do Zika Vírus

Fonte: SAIZ et al., 2015.

Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4835484/>>

2.2 Formas de Transmissão

Sua principal forma de transmissão ocorre através da inoculação pela picada do mosquito fêmea do gênero *Aedes*, sendo que relatos colocam como o primeiro mosquito a transmitir o vírus o *Ae. Africanus*, isolado em 1948 na floresta de Zika, em Uganda, mas também por *Ae. Africanus*, *Ae. Aegypti*, *Ae. albopictus* e *Ae. Hensilli* (PINTO JUNIOR et al., 2015).

Epidemiologicamente têm sido descritos casos na Ásia, África e na América, em áreas tropicais, mas também em temperadas. Existem estudos a respeito de outras formas de contágio, como por via sexual, urinária, transfusões sanguíneas e perinatal, porém ainda não se tem noção exata da importância dessas formas de transmissão (PINTO JUNIOR et al., 2015).

Os primatas não humanos são considerados reservatórios silvestres, porém podem existir outros hospedeiros do vírus desconhecidos. É importante salientar também a respeito das formas de transmissão que a transmissão ocupacional em laboratórios tem se tornado cada vez mais frequentes (OLIVEIRA, 2015).

Existem evidências de que a mãe infectada com o vírus da Zika nos últimos dias do período gestacional pode transmitir o vírus ao recém-nascido durante o parto, pois foi detectado o vírus no soro do recém-nato momentos após o parto através da técnica de reação em cadeia da polimerase via transcriptase reversa (RT-PCR) (BESNARD *et al.*, 2014).

Como relatado anteriormente, foram encontradas evidências clínicas e sorológicas de transmissão do vírus Zika por contato direto pessoa-pessoa, através da via sexual. O caso se trata de um cientista dos Estados Unidos que contraiu o vírus em 2008, trabalhando na Vila de Bandafassi, região endêmica localizada em Senegal e ao voltar para casa transmitiu o vírus para a esposa provavelmente por contato sexual. Acredita-se que tenha ocorrido por contato sexual, pois a esposa adoeceu após nove dias do marido ter voltado para casa e o período de incubação extrínseca é superior a 15 dias. Estudos apontam que o período de incubação nos vetores é de aproximadamente 10 dias e no hospedeiro de 3 a 6 dias (FOY *et al.*, 2011).

Adicionalmente, na localidade onde foi reportado o caso normalmente é capturada a espécie *Aedes vexans*, do subgênero *Aedimorphus*, e os vetores do vírus Zika são principalmente, do subgênero *Stegomyia*. Da mesma forma, foi encontrada a presença do vírus em sêmen de paciente de Taiti que apresentou sintomas compatíveis com infecção pelo Zika além de hemospermia. O resultado sugere replicação viral no trato genital e a possibilidade de transmissão pela via sexual (GOURINAT *et al.*, 2015).

2.3 Mecanismo de Ação do Vírus

Os danos ao Sistema Nervoso fetal têm sido analisados com exames de imunofluorescência, microscopia eletrônica, que constataram que aparência morfológica das calcificações encontradas em tecidos nervosos nestes indivíduos com microcefalia se assemelhavam a neurônios destruídos, e que densas partículas de ZIKV foram encontradas no retículo endoplasmático danificado de suas células nervosas, indicando assim uma possível localização deste patógeno que possa estar associada à microcefalia. Os mesmos estudos também indicaram que o vírus possa interromper o crescimento embrionário a partir da 20ª semana de gestação, embora ainda não seja totalmente clara a razão que leva o Zika vírus a ter tropismo por células neurais, sendo que a hipótese mais viável seja pelo cérebro fetal ser imunologicamente favorável à preservação do vírus (MLAKAR *et al.*, 2016).

Um estudo realizado pelo Instituto Carlos Chagas utilizou amostras de gestantes de diferentes partes do país e amostras de tecidos cerebrais de bebês que morreram após o parto, comprovou que o Zika Vírus possui tropismo por tecido placentário e cerebral, sendo que o vírus consegue alcançar a placenta em qualquer fase gestacional. Também foram analisados tecidos de outros órgãos, como: rins, pulmões e baço, nenhum apresentou lesão proveniente da ação do vírus apenas lesões secundárias. Nos

tecidos cerebrais analisados, nos quais a imuno-histoquímica foi positivada para Zika Vírus, o diagnóstico apontou para uma cerebrite, ou seja, uma inflamação no cérebro que danifica as células responsáveis pela maturação neuronal, as chamadas células da Glia. Essas células não são responsáveis apenas pela maturação dos neurônios durante o desenvolvimento do cérebro dos embriões, mas também pela sobrevivência e defesa dos mesmos e fornece suporte ao sistema nervoso central. Quando esse tecido é infectado pelo Zika Vírus, essas células são danificadas e o cérebro não se desenvolve como deveria, causando consequências, como a microcefalia (NORONHA *et al.*, 2016).

As células de Hofbauer possuem alto potencial migratório e sua função é basicamente defender o feto durante o período gestacional devido ao fato de estarem localizadas na placenta. Quando ocorre uma infecção placentária denominada vilosite, a barreira placentária se rompe, permitindo a entrada do vírus e conseqüentemente a exposição das células de Hofbauer ao Zika Vírus, quando as células de Hofbauer infectadas se movimentam dentro da placenta, podem se aproximar dos vasos do feto e a transmissão ocorre (SOUZA, 2016).

Existe uma hipótese de que a epidemia microcefalia no Nordeste do Brasil possa estar associada com a infecção pelo vírus Zika associado ao uso de Piriproxifeno em tanques de água potável como um larvicida contra *Aedes aegypti*. Piriproxifeno é um larvicida de amplo espectro baseado em piridina que age como um regulador de proliferação de insetos sendo eficaz contra grande parte das espécies. Era originalmente usado no controle de pragas agrícolas, e foi aprovado como um pesticida pela Organização Mundial de Saúde e ANVISA. Assim, com as suspeitas quanto à sua segurança, o primeiro estado a suspender seu uso foi o Rio Grande do Sul, em fevereiro de 2016 (ABRASCO, 2016).

O Piriproxifeno possui níveis tóxicos baixos por via oral, dérmica, inalatória e por rotas oculares de exposição. Estudos realizados com doses repetidas em cobaias mostraram que os órgãos mais atingidos foram o fígado, os rins e o sistema hematopoiético, e a neurotoxicidade do Piriproxifeno leva à redução a atividade motora das cobaias, em doses superiores (OMS, 2016).

Outra causa de microcefalia pouco lembrada é através da infecção por sífilis, citomegalovírus e toxoplasmose, doenças as quais sem tratamento durante o período gestacional, podem causar consequências ao feto, como cegueira, má-formação, surdez, pneumonia, dentição deformada e problemas ósseos, além da microcefalia (MUSSI-PINHATA; YAMOTO, 1999).

2.4 Aspectos Clínicos

Embora não seja frequente o aparecimento dos sintomas causados pelo ZIKAV, alguns mais comuns são exantema maculopapular, febre baixa, artralgia, mialgia, cefaleia, hiperemia conjuntival não purulenta, tosse, vômitos, dores de garganta, haematospermia e na grande maioria dos casos, os mesmos desaparecem de 3 a 7 dias após o surgimento (SOUZA, 2016).

Muitas vezes o Zika Vírus pode ser confundido com a Síndrome de *Guillain-Barré*, também conhecida como polirradiculonefrite aguda e polineuropatia desmielinizante, doença autoimune que atinge o sistema nervoso central, causando inflamação dos nervos e conseqüentemente fraqueza muscular. A

Polirradiculonefrite pode ser aguda e atingir primeiramente os membros inferiores do paciente ou pode ter seu início nos olhos, sendo conhecida como Síndrome de *Miller Fisher* (SMF) (HAMEL *et al.*, 2015).

Foi constatado pelo Ministério da Saúde que o ZIKAV pode ser uma das causas da Síndrome de *Guillain-Barré*, através de um estudo realizado na Universidade Federal de Pernambuco, no qual este patógeno foi identificado na amostra de seis pacientes com sintomas neurológicos e doença exantemática, sendo quatro desses pacientes, confirmados com *Guillain-Barré* (OMS, 2016).

Alguns sinais clínicos devem ser observados durante a investigação de pacientes com suspeita de Zika vírus, como de acordo Tabela 1.

Geralmente os sintomas aparecem em conjunto, sendo o principal a febre entre 37,8°C e 38,5°C, seguido de: conjuntivite associada com hipersensibilidade nos olhos e fotossensibilidade, artralgia principalmente em mãos e pés, cefaleia localizada na região atrás dos olhos, mialgia, manchas avermelhadas que iniciam na face e se espalham pelo corpo todo, cansaço físico e mental (SOUZA, 2016).

TABELA 1 – ASPECTOS CLÍNICOS DA DENGUE, ZIKA E CHIKUNGUNYA

Sinais/Sintomas	Dengue	Zika	Chikungunya
Febre (duração)	Acima de 38°C (4 a 7 dias)	Sem febre ou subfebril 38°C (1 a 2 dias subfebril)	Febre alta >38°C (2 a 3 dias)
Manchas na pele (Frequência)	Surge a partir do quarto dia em 30% - 50% dos casos	Surge no primeiro ou segundo dia em 90%-100% dos casos	Surge em 2-5 dias em 50% dos casos
Dor nos músculos (Frequência)	+++ /+++	++ /+++	+ /+++
Dor na articulação (Frequência)	+ /+++	++ /+++	+++ /+++
Intensidade da dos articular	Leve	Leve/Moderada	Moderada/Intensa
Edema dee articulação	Raro	Frequente e de leve intensidade	Frequente e de moderada a intenso
Conjuntivite	Raro	50%-90% dos casos	40%
Defaleia (Frequência e intensidade)	+++	++	++
Prurido	Leve	Intensa	Moderada
Hipertrofia ganglionar (Frequência)	Leve	Intensa	Moderada
Doscraia hemorrágica (Frequência)	Moderada	Ausente	Leve
Acometimento Neurológico	Raro	Mais frequente que Dengue e Chikungunya	Raro (predominante em Neonatos)

Fonte: BRASIL, 2015. Disponível em: <http://www.saude.pr.gov.br/arquivos/File/PROTOCOLO_CIEVSPR_INFCONGZIKA_07_03_2016_final.pdf>

Por se tratar de doença febril o diagnóstico diferencial é bem grande, sendo necessário utilizar os dados epidemiológicos para auxiliar os possíveis diagnósticos. A febre do Zika Vírus pode ser facilmente confundida com casos de Dengue, Chikungunya e Febre Amarela, devido a semelhanças no diagnóstico. Embora as informações sobre as alterações típicas associadas com a infecção do Zika Vírus, sejam

em escassas ainda, já foi constatado que durante o curso da patologia, alterações como leucopenia, trombocitopenia, elevação da desidrogenase láctica sérica, gama glutamil transferase e de marcadores de atividade inflamatória, como proteína C reativa, fibrinogênio e ferritina, podem ocorrer (DUPONT-ROUZEYROL *et al.*, 2015).

2.5 Diagnóstico Laboratorial

Pelos extensos e graves problemas que esta infecção ocasiona em fetos e recém-nascidos, sempre é importante ter exatidão na detecção da virose, principalmente em pacientes gestantes. Pacientes que apresentem exantema maculopapular juntamente com febre, hiperemia conjuntival sem secreções ou prurido, poliartralgia ou edema periarticular devem ser analisados com cautela, pois são suspeitos de apresentarem a infecção por este agente (BRASIL.b, 2015).

A maioria dos diagnósticos de Zika vírus são confirmados através dos sintomas em até 10 dias após a inoculação do vírus, visto que a fase aguda da doença dura 7 dias (LEVINSON, 2016), podendo ser realizados em amostra sanguíneas através da detecção de anticorpos circulantes, pela de imunofluorescência indireta, ELISA, imunocromatografia, ou metodologia molecular (MENEZES *et al.*, 2016).

A identificação de anticorpos da classe IgM caracteriza a infecção aguda, após 4 dias de infecção até 12 semanas. Os testes moleculares como a PCR detectam a presença do vírus no sangue ou na urina através da amplificação do RNA, tendo muita especificidade, mostrando resultados positivos em até 7 dias do início da infecção no sangue, e na urina em até 15 dias (MENEZES *et al.*, 2016).

O período virêmico não foi estabelecido, mas se acredita que seja curto, tornando possível teoricamente, a detecção direta do vírus até 4-7 dias após o início dos sintomas, entretanto o ideal é que o material seja examinado até o 5º dia. Os ácidos nucleicos do vírus já foram detectados em humanos entre 1 e 11 dias após início da sintomatologia e o vírus foi isolado em primata não-humano até 9 dias após inoculação (ZANLUCA *et al.*, 2015).

Em relação aos exames imunológicos, são utilizadas análises de reatividade do sistema imunológico do paciente, embora estas não sejam específicas, pois existem reações cruzadas para outros flavivírus, como o da Dengue e o da Febre Amarela. Pela maior especificidade na geração de resultados, em gestantes, foi preconizado pelo Ministério da Saúde para a confirmação das infecções por ZIKV, a utilização do método RT-PCR, em tempo real, verificado na Tabela 2 (SOUZA, 2016). A sorologia para detecção de anticorpos IgM contra o vírus Zika, usando os testes de ELISA e de Imunofluorescência, deve ser realizada a partir do 5º dia após o início dos sintomas, sendo recomendado soros pareados para detecção de soroconversão, pois deve ser levado em consideração que podem existir pacientes com história prévia de infecção por outros flavivírus e que pode haver reação cruzada nos testes, é recomendado utilizar antígenos dos flavivírus que circulam na região de risco, como: dengue, febre amarela, encefalite japonesa, encefalite Murray Valley, vírus do oeste do Nilo e St Louis (HAYNES, 2009).

O teste de Redução por Neutralização de Placas (PRNT) possui alta especificidade na detecção de anticorpos neutralizantes IgG. Porém, em pacientes com histórico de infecção por outros flavivírus, durante

uma infecção pelo vírus Zika, apresentam aumento de até quatro vezes durante as titulações (ZANLUCA *et al.*, 2015).

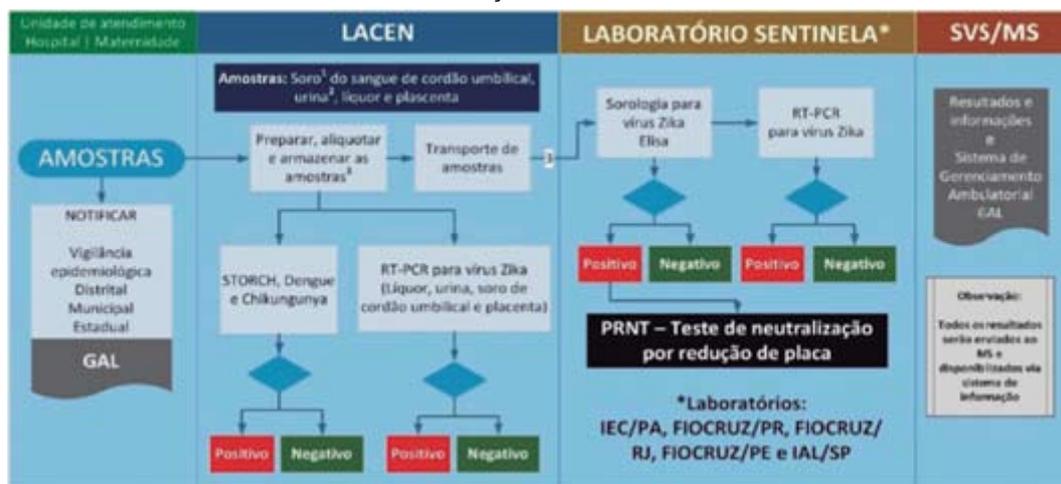
TABELA 2 – DIAGNÓSTICO LABORATORIAL DE ZIKA VÍRUS EM GESTANTES, RECÉM-NATOS E NATIMORTOS

	TIPO DE DIAGNÓSTICO	ESPÉCIME	QUANTIDADE	PERÍODO DE COLETA	CONSERVAÇÃO
G E S T A N T E S	SOROLÓGICO	SANGUE (SORO)	10mL DE SANGUE	S1: 3 - 5 DIAS	- 20°C
		SANGUE (SORO)	10mL DE SANGUE	S2: 2 - 4 SEMANA 3 - 5 DIAS	- 20°C OU - 70°C Preferencialmente
	MOLECULAR	URINA (GESTANTE COM RASH)	10mL	ATÉ 8 DIAS	- 20°C OU - 70°C Preferencialmente
		PLACENTA	3 FRAGMENTOS DE 1CM ³ CADA, FRESCOS E NÃO FIXADOS	NO MOMENTO DO NASCIMENTO	20°C OU - 70°C Preferencialmente
R E C Ê M	SOROLÓGICO	SANGUE (SORO) DE CORDÃO UMBILICAL	2 - 5mL DE SANGUE	NO MOMENTO DO NASCIMENTO	- 20°C
		LIQUOR	1mL	NO MOMENTO DO NASCIMENTO	- 20°C
	MOLECULAR	SANGUE (SORO) DE CORDÃO UMBILICAL	2 - 5mL DE SANGUE	NO MOMENTO DO NASCIMENTO	- 20°C OU - 70°C Preferencialmente
		LIQUOR	1mL	NO MOMENTO DO NASCIMENTO	- 20°C OU - 70°C Preferencialmente
N A T I M O	ISOLAMENTO VIRAL/ MOLECULAR	CÉREBRO, FÍGADO CORÇÃO, PULMÃO RIM E BAÇO	1cm ³	-	- 20°C OU - 70°C Preferencialmente
	HISTOPATOLOGIA/ IMUNO-HISTOQUÍMICA	CÉREBRO, FÍGADO CORÇÃO, PULMÃO RIM E BAÇO	1cm ³	-	- 20°C OU - 70°C Preferencialmente

Fonte: SOUZA, 2016. 114 p.

De acordo com um protocolo estabelecido pelo Sistema Único de Saúde sobre qual técnica utilizar deve ser baseado no fluxograma (Fig. 3) a seguir:

FIGURA 3 – FLUXOGRAMA PARA INVESTIGAÇÃO LABORATORIAL DE AMOSTRAS BIOLÓGICAS SUSPEITAS DE CONTAMINAÇÃO POR VÍRUS ZIKA



1. As amostras de soro devem ser submetidas às análises para Dengue, Chikungunya e STORCH (Sífilis, Toxoplasmose, Rubéola, Citomegalovírus e Herpes)
2. Nas amostras de urina será realizada apenas Biologia molecular
3. Lacen que não realizar RT-PCR para Zika vírus encaminhar ao Laboratório Sentinela de sua área.

Observação: em caso de aborto ou natimorto - Utilizar o mesmo procedimento da Biologia Molecular (PCR real time, Imunohistoquímico, Hibridização in situ) (cérebro e fígado e coração e pulmão e rim e baço - 1 cm³)

Fonte: BRASIL, 2015. Disponível em: <http://www.saude.pr.gov.br/arquivos/File/PROTOCOLO_CIEVSPR_INFCONGZIKA_07_03_2016_final.pdf>

2.6 Tratamento para Zika Vírus

Em relação ao tratamento, ainda não foi elaborado um protocolo específico para o ZIKV, sendo que em casos sintomáticos segue-se a administração de acetaminofeno ou dipirona sódica para controle do quadro febril e analgesia, em casos com erupções pruriginosas, os anti-histamínicos são administrados juntamente. Em protocolo descrito pelo Ministério da Saúde é desaconselhável o uso de Ácido Acetilsalicílico e anti-inflamatórios, devido a complicações hemorrágicas que podem ocorrer por se tratar de uma infecção por flavivírus. Não existem vacinas disponíveis contra o Zika Vírus (BRASIL, 2014e).

Não há cura para Síndrome Congênita relacionada à infecção pelo vírus Zika ou para as lesões nervosas, porém a plasticidade neuronal pode minimizar os danos causados pelas lesões. Não é possível determinar um prognóstico único, uma vez que as disfunções variam de acordo com o grau da lesão, dos sinais clínicos presentes e sistemas comprometidos (BESNARD *et al.*, 2014).

Considerações Finais

Durante a realização dessa Revisão Literária a respeito da relação entre o Zika Vírus e a Microcefalia, chegamos à conclusão de que essa relação é muito mais ampla e merece muito mais análises. Existem diversos fatores que podem levar a microcefalia em recém-natos, doenças infectocontagiosas como sífilis, drogas e álcool durante a gestação, doenças cromossômicas, fenilcetonúria materna, uso inapropriado de pesticidas e também por conta do Zika Vírus.

Devido à descoberta relativamente nova da Febre do Zika Vírus, algumas questões a respeito da patologia ainda são desconhecidas, e que embora seja autolimitada, pode trazer consequências graves aos recém-natos, pois já foi comprovada a ligação entre o Vírus Zika e o desenvolvimento anormal do cérebro, devido ao tropismo deste pelas células neurais. Também foram relatados inúmeros casos com as mais diversas formas de transmissões, seja vertical, sexual e principalmente através da picada do mosquito vetor.

Como as vacinas contra o Zika Vírus ainda estão sendo estudadas, a melhor forma de prevenção para o mesmo é orientar a população quanto aos cuidados que devem ser tomados em relação às formas de transmissão, sintomatologia e principalmente em relação ao mosquito vetor, de forma que diminuam os surtos epidêmicos e para as pessoas pertencentes a grupos de risco, os cuidados devem ser redobrados. Para os profissionais da saúde, é importante salientar a importância das notificações compulsórias e do seguimento das normas de segurança durante o manuseio de pacientes suspeitos e confirmados.

Referências

ABRASCO - Associação Brasileira de Saúde Coletiva. *Nota Técnica Sobre microcefalia e Doenças Relacionadas vetoriais Ao Aedes aegypti : OS perigos das Abordagens com larvicidas e nebulizações Químicas - fumacê* [S.l.: s.n.] 2016. Disponível em: <<https://www.abrasco.org.br/site/2016/02/nota-tecnica->

sobre-microcefalia-e-doencas-vetoriais-relacionadas-ao-aedes-aegypti-os-perigos-das-abordagens-com-larvicidas-e-nebulizacoes-quimicas-fomo / > Acesso em: setembro/2016.

ALBUQUERQUE, Maria de Fátima P Militão de; SOUZA, Wayner V de; MENDES, Antônio da Cruz G; LYRA Tereza M; XIMENES, Ricardo A; ARAÚJO, Thalia VB; BRAGA, Cyntia; MIRANDA-FILHO, Demócrito B; MARTELLI, Celina MT; RODRIGUES, Laura C. *Piriproxifeno e a epidemia de microcefalia no Brasil - uma abordagem ecológica para explorar a hipótese de sua associação*. Memórias Instituto Oswaldo Cruz [Internet]. 2016. 1 p. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0074-02762016005022104&lng=en> Acesso em: novembro/ 2016.

BRIGGS, Philip; ROBERTS, Andrew. – Uganda – 8° Ed. Inglaterra: Bradt, 2016. 113p.

BESNARD, Marianne; LASTÈRE, Stéphane; TEISSIER, Anita; CAO-LORMEAU, Van-Mai; MUSSO, Didier. *Evidência de transmissão perinatal do vírus Zika, Polinésia Francesa, Dezembro de 2013 e fevereiro de 2014*. Euro Surveill. 2014. 3 p. Disponível em: <<http://www.eurosurveillance.org/ViewArticle.aspx?ArticleId=20751>> Acesso em: setembro/2016.

BRASIL. Ministério Da Saúde. *Protocolo de vigilância e resposta à ocorrência de microcefalia relacionada à infecção pelo vírus zika: Plano Nacional de Enfrentamento à Microcefalia no Brasil*. 1 ed. Brasília: Núcleo de Comunicação/SVS, 2015. 71 p. Disponível em: <http://www.saude.pr.gov.br/arquivos/File/PROTOCOLO_CIEVSPR_INFCONGZIKA_07_03_2016_final.pdf> Acesso em: setembro/ 2016.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Básica. *Protocolos da Atenção Básica: saúde das mulheres*. Brasília: 2015. b 185 p. (Versão preliminar). Disponível em: <http://crbm1.gov.br/novosite/wp-content/uploads/2015/08/201508121048_Protocolo_Saude_da_Mulher_ConsultaPublica.pdf> Acesso em: setembro/2016.

BRASIL. Ministério da Saúde. Diário Oficial da União. Gabinete do Ministro. Portaria N° 204, de 17 de fevereiro de 2016 – seção 1 – 2016c 23 p. Disponível em: <<http://portalsaude.saude.gov.br/images/pdf/2016/fevereiro/22/Portarias-204-e-205-de-17-02-2016---Lista-Nacional-de-Notifica----o-Compuls--ria-e-Lista-Monitoramento-Unidades-Sentinelas.pdf>> Acesso em: novembro/2016.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Protocolo de atenção à Saúde e resposta à ocorrência de microcefalia relacionada à infecção pelo vírus Zika. Ministério da Saúde, Secretaria de Atenção à Saúde – Brasília: Ministério da Saúde, 2015d. 8 p. Disponível em: <http://combateaedes.saude.gov.br/images/sala-de-situacao/Protocolo_SAS_versao_3_atualizado.pdf> Acesso em: setembro/ 2016.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Guia de Vigilância em Saúde / Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde. – Brasília: Ministério da Saúde, 2014e. 135 p. Disponível em: <<http://portalsaude.saude.gov.br/images/pdf/2016/setembro/22/GVS-online.pdf>> Acesso em: novembro/2016.

BURNS, Ted; JONES, H. Rayden; AMINOFF, Michael J; POMERAY, Scott L. *Sistema Nervoso, Parte 1. Volume 7: Cérebro*. Tradução de: SPADA, Silvia Mariangela. – 2° Ed – Rio de Janeiro: Elsevier, 2014. 11 pg.

CAMPOS, Gubio S; BANDEIRA, Antonio C; SARDI, Silvia I. Surto de Zika Vírus na Bahia, Brasil. [S.l: s.n] 2015 1885p Disponível em: <<https://wwwnc.cdc.gov/eid/article/21/10/pdfs/15-0847.pdf>> Acesso em: novembro/ 2016.

CAO-LORMEAU, Van Mai; ROCHE, Claudine; TEISSIER, Anita; ROBIN, Emilie. *Vírus Zika, Polinésia Francesa, Pacífico Sul, 2013*. Emerg Infect Dis [Internet]. V 20. 2014. Disponível em: <http://wwwnc.cdc.gov/eid/article/20/6/14-0138_article> Acesso em: novembro/2016.

DROGAS na gravidez podem causar problemas ao bebê. ABEAD(Associação Brasileira de Estudos do Álcool e outras Drogas) [S.l: s.n] Disponível em: <<http://www.antidrogas.com.br/mostraartigo.php?c=2619&msg=Drogas%20na%20gravidez%20podem%20causar%20problemas%20ao%20beb%EA>> Acesso em: setembro/2016.

DUPONT-ROUZEYROL, Myrielle.; O'CONNOR, Olivia ; Elodie; GOARANT; DAURÈS, Maguy; JOHN, Michèle; GRANGEON, Jean-Paul; GOURINAT, Ann-Claire. *Co-infecção com Zika Vírus e Dengue em 2 pacientes*,

Nova Caledônia de 2014. *Emerging Infectious Diseases*, [s.i.] 2015. 382 p. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4313662/>> Acesso em: novembro/ 2016.

FIGUEIRÓ-FILHO, Ernesto Antonio; LOPES, Alessandro Henrique Antunes; SENEFFONTE, Flávio Renato de Almeida; SOUZA JUNIOR, Virgílio Gonçalves de, BOTELHO, Carlos Augusto; DUARTE, Geraldo. Fenilcetonúria materna: relato de caso. *Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetria*. [s.i.]. 2004.813 p.

Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S010072032004001000009&lng=en> Acesso em: novembro/2016.

IGURA 1 - Estrutura Interna do Zika Vírus, CDC, Centers for Disease Control and Prevention, 2016. Disponível em: <<https://www.cdc.gov/zika/transmission/index.html>> Acesso em: setembro/2016.

FIGURA 2 - Proteínas Estruturais e Não Estruturais do Zika Vírus. SAIZ, Juan-Carlos; VÁZQUEZ-CALVO, Ángela; BLÁZQUEZ, Ana B. Blázquez; MERINO-RAMOS, Teresa; ESCRIBANO-ROMERO, Estela; MARTÍN-ACEBES, Miguel A. ZIKA VÍRUS: O recém-chegado. *Frontiers in Microbiology*. [s.i.] 2016. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4835484/>> Acesso em: novembro/2016.

FIGURA 3: Fluxograma para investigação laboratorial de amostras biológicas suspeitas de contaminação por Vírus Zika. Disponível em: <<http://portalsaude.saude.gov.br/images/pdf/2015/dezembro/09/Microcefalia--protocolo-de-vigilancia-e-resposta---vers--o-1----09dez2015-8h.pdf>> Acesso em: novembro/ 2016.

FOY, Brian D; KOBYLINSKI, Kevin C; FOY, Joy L. Chilson; BLITVICH, Bradley J; ROSA, Amelia Travassos da; HADDOW, Andrew D; LANCIOTTI, Robert S; TESH, Robert B. Transmissão provável não transmitida pelo vetor do Zika Vírus. Colorado, USA. *Emerging Infectious*, 2011. 2 p. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3321795/>> Acesso em: outubro/2016.

GOURINAT, Ann-Claire; O'CONNOR, Olivia; CALVEZ, Elodie; GOARANT, Cyrille;

DUPONT-ROUZEYROL, Myrielle. Detecção do Zika Vírus na Urina. *Doença Infecciosa Emergente*. vol. 21, 2015. 84-6 p. Disponível em: <http://wwwnc.cdc.gov/eid/article/21/1/14-0894_article> Acesso em: outubro/2016.

HAMEL, Rodolphe; DEJARNAC, Ophélie; WICHIT, Sineewanlaya; EKCHARIYAWAT, Peeraya; NEYRET, Aymeric; LUPLERTLOP, Natthanej; PERERA-LECOIN, Manuel; SURASOMBATPATTANA, Pornapat; TALIGNANI, Loic; THOMAS, Frédéric; CAO-LORMEAU, Van-Mai; CHOUMET, Valérie; BRIANT, Laurence; DESPRÈS, Philippe; AMARA, Ali; YSSEL, Hans; MISSÉ, Dorothée. Biologia da infecção pelo Zika Vírus em células da pele humana. *Jornal de Virologia*. vol. 89, n. 17, 2015. 8880 p. Disponível em: <<http://jvi.asm.org/content/89/17/8880.long>> Acesso em: novembro, 2016.

HAY, William W; LEVIN, Myron J; DETERDING, Robin R; ABZUG, Mark J. *Current Pediatrics: Diagnóstico e tratamento*. 22ª Ed – Porto Alegre: AMGH, 2016. 40 cap.

HAYNES, Edward B. Zika Vírus fora da África. *Doença Infecciosa Emergente*, v. 15, n. 9, 2009. 1347-50 p. Disponível em: <http://wwwnc.cdc.gov/eid/article/15/9/09-0442_article> Acesso em: novembro/2016.

KAUFFMAN, Paul; HELITO, Alfredo Salim de. *Saúde: Entendendo as Doenças, a Enciclopédia Médica da família*. São Paulo: Nobel, 2007. 26 p.

KUTSUNA, S; KATO, Y; TAKASAKI, T; MOI, M. L; KOTAKI, A; UEMURA, H; MATONO, T; FUJIYA, Y; MAWATARI, M; TAKESHITA, N; HAYAKAWA, K; KANAGAWA, S; OHMAGARI, N. *Dois casos da Febre Zika vindos da Polinesia Francesa para o Japão, Dezembro 2013 a Janeiro 2014*. *Euro Surveill*. 2014. 1p. Disponível em: <europa.europa.eu/ViewArticle.aspx?ArticleId=20683> Acesso em: outubro/ 2016.

LEVINSON, Warren. *Microbiologia Médica e Imunologia* – 13ª Ed. Porto Alegre: AMGH, 2016. 382 p.

MENEZES, Hugo Leonardo dos Santos; PACHECO, Júnia Nunes; TOMAL, Nayara Rubia; GUEDES, Virgílio Ribeiro. *Zika Vírus Associado á Microcefalia* – Revisão de Artigo da Revista Patologia Tocantins, Vol 3,

2016. 34 p. Disponível em: <<http://revista.uft.edu.br/index.php/patologia/article/view/1991/pdf> > Acesso em: setembro/2016.

MLAKAR, Jernej; KORVA, Misa; TUL, Nataša; POPOVIC, Mara; POLJSAK- PRIJATELJ, Mateja; MRAZ, Jerica; KOLENC, Marko; RESMAN, Katarina ; VIPOTNIK, Tina Vesnaver; VODUSEK, Vesna Fabjan ; VIZJAK, Alenka; PIZEM, Jože; PETROVEC, Miroslav; ZUNPAC, Tatjana Avšič. Zika Vírus associado à Microcefalia. 2016. Disponível em: <http://www.sbp.com.br/src/uploads/2016/02/Zika-Virus-Associated-with-Microcephaly_Enviado-por-dr.-Eduardo-Vaz.pdf> Acesso em: setembro/2016.

MUSSI-PINHATA, Marisa Márcia; YAMAMOTO, Aparecida Yulie. Infecções congênitas e Perinatais, *Jornal de Pediatria*: 1999. 26-27 p. Disponível em: <<http://www.jped.com.br/conteudo/99-75-s15/port.pdf>> Acesso em: outubro/2016.

MUSSO, Didier; NHAN, Tu-Xuan. Emergência do vírus Zika. *Clinical Microbiology*, v 4. 2015. 1p Disponível em: <<http://www.esciencecentral.org/journals/emergence-of-zika-virus-2327-5073-1000222.php?aid=61298>> Acesso em: novembro/2016.

NORONHA, Lucia De; ZANLUCA, Camila; AZEVEDO, Marina Luize Viola; LUZ, Kleber Giovanni; SANTOS, Claudia Nunes Duarte. Vírus Zika danifica a barreira placentária humana e está presente em marcadores de neurotropismo fetal. *Memórias Instituto Oswaldo Cruz*. E-Pub: 2016. Disponível em: <<http://www.icc.fiocruz.br/wp-content/uploads/2016/03/ZIKA-85-de2016-1.pdf> > Acesso em: novembro/2016.

OLIVEIRA, Wanderson Kleber de. Zika Vírus – Informações sobre a doença e investigação de Síndrome Exantemática no Nordeste, 2015. 3 p. Disponível em: <<http://www.saude.ce.gov.br/index.php/notas-tecnicas?download=1700:zika-virus-informacoes-sobre-a-doenca-ms.>> Acesso em: novembro/2016.

OMS – Organização Mundial da Saúde. Especificações e avaliações para pesticidas da saúde pública. [S.l: s.n] 2016. 11p. Disponível em: <http://www.who.int/whopes/quality/en/pyriproxyfen_eval_specs_WHO_jul2006.pdf > Acesso em outubro/2016.

OMS - Organização Mundial de Saúde. Zika microcefalia vírus e síndrome de Guillain-Barré. Relatório de situação. [s.i] 2016. 8-10p. Disponível em: <http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/204718/1/zikasitrep_31Mar2016_eng.pdf.> Acesso: em setembro/2016.

OPAS – Organização Pan-Americana da Saúde. Aumento de Síndrome de Guillain Barré e anomalias congênitas em áreas com Zika leva OPAS/OMS a enviar atualização epidemiológica. [Internet] 2016. Disponível em: <http://www.paho.org/bra/index.php?option=com_content&view=article&id=4981:aumento-de-sindrome-de-guillain-barre-e-anomalias-congenitas-em-areas-onde-circula-zika-leva-opasoms-a-divulgar-atualizacao-epidemiologica-&Itemid=816> Acesso em: novembro/2016.

PERERA-LECOIN, Manuel; MEERTENS, Laurent; CARNEC, Xavier; AMARA, Ali. Receptores de Entrada dos Flavivírus: Atualização. 2014. 70 p. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3917432/>> Acesso em: novembro/2016.

PINTO JUNIOR, Vitor Laerte; LUZ, Kleber; PARREIRA, Ricardo; FERRINHO, Paulo. Vírus Zika: Revisão para Clínicos. *Acta Med Port*, 2015. 760 p. Disponível em: <<https://www.minsaude.gov.cv/index.php/documentosite/zika-1/311-virus-zika-revisao-para-clinicos/file>> Acesso em: outubro/2016.

PINTO JUNIOR, Vitor Laerte; LUZ, Kleber; PARREIRA, Ricardo; FERRINHO, Paulo. Vírus Zika: Revisão para Clínicos. *Acta Med Port*, 2015. 761 p. Disponível em: <<https://www.minsaude.gov.cv/index.php/documentosite/zika-1/311-virus-zika-revisao-para-clinicos/file>> Acesso em: novembro/2016.

SAGAR, Aryal. Zika Vírus- Estrutura, genoma, sintomas, transmissão, patogenicidade e diagnóstico.[S.l: s.n]. 2016. Disponível em: <<http://www.ivepesp.org.br/zika-virus-estrutura-genoma-sintomas-transmissao-patogenese-e-diagnostico/>> Acesso em: novembro/2016.

SAIZ, Juan-Carlos; VÁZQUEZ-CALVO, Ángela; BLÁZQUEZ, Ana B. Blázquez; MERINO-RAMOS, Teresa; ESCRIBANO-ROMERO, Estela; MARTÍN-ACEBES, Miguel A. ZIKA VÍRUS: O recém-chegado. *Frontiers in*

Microbiology. [s.i.] 2016. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4835484/>> Acesso em: novembro/2016.

SCHULER-FACCINI, Lavinia; RIBEIRO, Erlane M; FEITOSA, Ian M; HOROVITZ, Dafne D. G; CAVALCANTI, Denise P; PESSOA, André; DORIQUEI, Maria Juliana R; NERI, João Ivanildo; NETO, João Monteiro de Pina; WANDERLEY, Hector Y. C; CERNACH, Mirlene; EL-HUSNY, Antonette; PONE, Marcos V. S; SERAO, Cassio L. C; SANSEVERINO, Maria Teresa V. Possível associação entre a infecção por Zika Virus e a microcefalia. — Brasil, 2015. MMWR, 2015. 60 p. Disponível em: <<http://www.cdc.gov/mmwr/volumes/65/wr/mm6503e2.htm>> Acesso em: novembro/ 2016.

SOUZA, Luiz José de; Dengue, Zika e Chikungunya – Diagnóstico, Tratamento e Prevenção. Rio de Janeiro: Editora Rubio, 2016. 114, 121 e 122 p.

TABELA 1 - ASPECTOS CLÍNICOS DA DENGUE, ZIKA E CHIKUNGUNYA. BRASIL. Ministério Da Saúde. Protocolo de vigilância e resposta à ocorrência de microcefalia relacionada à infecção pelo vírus zika: Plano Nacional de Enfrentamento à Microcefalia no Brasil. 1 ed. Brasília: Núcleo de Comunicação/ SVS, 2015. 71 p. Disponível em: <http://www.saude.pr.gov.br/arquivos/File/PROTOCOLO_CIEVSPR_INFCONGZIKA_07_03_2016_final.pdf> Acesso em: setembro/ 2016.

TABELA 2 - DIAGNÓSTICO LABORATORIAL DE ZIKA VÍRUS EM GESTANTES, RECÉM-NATOS E NATIMORTOS. SOUZA, Luiz José de; Dengue, Zika e Chikungunya – Diagnóstico, Tratamento e Prevenção. Rio de Janeiro: Editora Rubio, 2016. 114 p.

TAPPE, D; RISSLAND, J; GABRIEL, M; EMMERICH, P; GUNTHER, S; HELD, G; SMOLA, S; SCHMIDT-CHANASIT J. Primeiro caso de infecção pelo vírus Zika confirmado por laboratório importado para a Europa, Novembro de 2013. Euro Surveill. 2014 1-3 p. Disponível em: <<http://www.eurosurveillance.org/images/dynamic/EE/V19N04/art20685.pdf>> Acesso em: novembro/2016.

UJVARI, Stefan Cunha. Pandemias: A humanidade em risco. São Paulo: Contexto, 2011. 7p.

ZANLUCA, Camila; MELO, Vanessa Campos Andrade de; MOSIMANN, Ana Luiza Pamplona; SANTOS, Glauco Igor Viana dos; SANTOS, Claudia Nunes Duarte dos; LUZ, Kleber. Primeiro relatório da transmissão autóctone do vírus Zika no Brasil. Memórias Instituto Oswaldo Cruz. Vol. 110.n4. Rio de Janeiro: 2015. 569-71p. Disponível em: < http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0074-02762015000400569> Acesso em: novembro/2016.

WERTHEIM, Helman F. L; HORBY, Peter; WOODALL, John P. Atlas das Doenças Infecciosas Humanas. Blackweel: Inglaterra, 2012. 273 p.