

ZIKA VÍRUS: DA CHEGADA AO BRASIL À MICROCEFALIA

ZIKA VIRUS: FROM ARRIVAL IN BRAZIL TO MICROCEPHALY

Janaína Rossato¹

Camilla Lazzaretti²

Resumo: O vírus Zika (ZIKV), é um arbovírus do gênero *Flavivirus*, identificado em 1947 na floresta que leva seu nome, em Uganda, na África. Em 2014, houve relatos de infecções humanas em países africanos e asiáticos, bem como na América do Sul. Em 2015, ocorreu o surto da doença no Nordeste brasileiro, e sua transmissão sendo realizada principalmente por mosquitos das espécies: *Aedes aegypti* e *Aedes albopictus*. Simultaneamente, foi observado um aumento na prevalência de microcefalia (MICR) em recém nascidos na região. Esta malformação encefálica, foi associada com a causalidade da infecção por ZIKV pelas gestantes, ocasionando assim a transmissão vertical e a Síndrome da Zika Congênita (SZC). O presente estudo teve por objetivo revisar dados sobre o ZIKV, sua chegada ao Brasil e seu envolvimento na etiologia da microcefalia. Como métodos foi utilizado artigos recentes sobre ZIKV e possíveis danos causados ao Sistema nervoso central (SNC) nas bases de dados: “*Scientific Electronic Library Online (Scielo) e Google Acadêmico*”, em inglês “*PubMed*”. Com a análise dos estudos incluídos, sabe-se que a SZC acomete predominantemente o SNC causando microcefalia, calcificações cerebrais, e óbitos neonatais. Estas consequências são devido ao tropismo do ZIKV por células progenitoras neurais, ocasionando assim estas anomalias congênitas.

Palavras-chave: “Zika virus”; “Microcefalia” e “Síndrome da Zika Congênita”.

Abstract: The Zika virus (ZIKV), is an arbovirus of the genus *Flavivirus*, identified in 1947 in the forest its name, in Uganda, in Africa. In 2014, there were reports of success in African and Asian countries, as well as in South America. In 2015, the outbreak of the disease occurred in the Northeast of Brazil and its greatest influx of mosquitoes of the species *Aedes aegypti* and *Aedes albopictus*. Simultaneously, an increase in the prevalence of microcephaly (MICR) in newborns in the region was found. This syndrome, associated with the causality of ZIKV infection by pregnant women, thus causing vertical transmission and Congenital Zika Syndrome (SZC). The present study aimed to obtain data about the ZIKV, its occurrence in Brazil and its knowledge on the etiology of microcephaly. As spam was recently published in the databases "Scientific Electronic Library Online (Scielo) and Google Scholar", in English "PubMed". With an analysis of included studies, the SSS accompanies a SIX predominantly the SNC

1 Biomédica graduanda pelo Centro Universitário Cenecista de Osório (UNICNEC) Osório/RS;

2 Professora do Curso de Biomedicina do Centro Universitário Cenecista de Osório (UNICNEC) – Osório/RS. E-mail: 1905.camillalazzaretti@cnc.br

Microcephaly, cerebral calcifications, and neonatal deaths. Threats are caused by the tropism of the ZIKV by neural progenitor cells, thus causing these congenital anomalies.

Keywords: Zika Virus; Microcephaly e Brain Injuries.

INTRODUÇÃO

O Zika vírus (ZIKV) foi descrito pela primeira vez em 1947 na floresta que leva seu nome em Uganda na África, durante pesquisas sobre a forma de transmissão da febre amarela. Com isto, o ZIKV foi isolado em soro de um macaco *Rhesus* utilizado como sentinela¹. É um arbovírus pertencente à família *Flaviviridae* e ao gênero *Flavivirus*. É uma partícula esférica composta por ácido ribonucleico (RNA), pré-membrana/membrana, capsídeo e envelope¹. O principal vetor de transmissão é o mosquito *Aedes aegypti*, contudo tem se pesquisado diferentes tipos de transmissão: vertical, por transfusões sanguíneas, através de transplantes, por meio de relações sexuais e em ambiente laboratorial¹.

A chegada do ZIKV ao Brasil, inicialmente foi atribuída à copa do mundo de futebol, que ocorreu em 2014, pois público do mundo inteiro esteve no país. Entretanto, a entrada do vírus em terras brasileiras se deu, após sua marcha de disseminação pelo continente africano seguida por regiões asiáticas e tendo um curso de infecção para ocidente, chegando à América do Sul pelo Chile. O estado de Pernambuco registrou em 2015 os primeiros relatos no Brasil^{1,2,3}.

A doença causada pela infecção do ZIKV é caracterizada por causar reações leves, como dor de cabeça, febre, conjuntivite e dor articular. Entretanto, o fator mais preocupante está diretamente relacionado ao contágio durante a gravidez, pois, recentemente, revelou-se que o vírus ultrapassa a barreira placentária e está associado à ocorrência de microcefalia fetal e outras anomalias cerebrais graves^{4,5}.

Para o diagnóstico de microcefalia, é realizada a biometria fetal durante o acompanhamento pré-natal, que objetiva avaliar medidas e estimar a idade fetal no primeiro trimestre. Já nos outros trimestres é utilizada para o acompanhamento do desenvolvimento do feto e a verificação de alterações estruturais encefálicas. No nascimento a circunferência craniana (CC) é medida entre as 24h e sete dias de vida do bebê, para que disfunções possam ser precocemente avaliadas⁶. A Organização Mundial da Saúde (OMS) padroniza a CC de acordo com idade fetal e sexo²⁻⁷. Para que seja considerada microcefalia, o perímetro cefálico (PC) deve ser igual ou menor que 32cm, ou inferior a dois desvios padrão (DP) da média específica para sexo e idade gestacional⁸⁻⁹.

Os mecanismos de indução à microcefalia e danos encefálicos ainda estão sendo elucidados, entretanto, sabe-se que, estão diretamente relacionadas com a infecção por ZIKV durante os primeiros meses de gestação. As consequências da ação deste vírus no feto em desenvolvimento são graves, e estão relacionadas com episódios de aborto espontâneo, natimorto, calcificações cerebrais, alterações comportamentais/cognitivas e motoras no recém-nascido entre outras alterações do sistema nervoso central (SNC)^{10,11}. O presente estudo tem por objetivo revisar estudos sobre o ZIKA vírus, sua chegada ao Brasil e seu envolvimento na etiologia da microcefalia.

MATERIAL E MÉTODOS

O presente estudo trata-se de uma revisão narrativa da literatura. Foram utilizadas para as pesquisas bibliográficas as bases de dados em português: *Scielo (Scientific Electronic Library Online)* e Google Acadêmico, bem como em inglês *PubMed*. Os descritores empregados em português foram os seguintes: Zika vírus; Microcefalia e Lesões encefálicas. Já na língua inglesa utilizou-se *Zika Virus; Microcephaly* e *Brain Injuries* ambos padronizados pelos Descritores em Ciências da

Saúde (DeCS). As pesquisas nas bases de dados citadas foram realizadas entre 5 de abril à 11 de junho de 2018. Foram incluídos no estudo 29 artigos, encontrados nas bases de dados citadas, publicados entre os anos de 2015 a 2018 e disponíveis para leitura do texto completo. Estudos de revisão e pré-clínicos foram inseridos nesta pesquisa. Foram excluídos 43.475 artigos, os quais não abrangeram o enfoque principal deste trabalho, e tinham embasamento em áreas distintas.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Zika vírus e suas características gerais

O ZIKV é um arbovírus, ou seja, é transmitido por artrópodes, e compartilha o mesmo gênero *Flavivirus* com outras 52 espécies virais, por exemplo, o vírus do Nilo Ocidental (WNV), o vírus da Dengue (DENV), o vírus Chikungunya (CHIKV) e o vírus da febre amarela (YFV) ^{4,9,1,16}.

Os *Flavivirus* são vírus de partículas pequenas, esféricas e possuem envelope e genoma, sendo este, formado por 10.794 nucleotídeos de comprimento, gerando 3.419 aminoácidos. Por ter material genético de RNA de cadeia simples com polaridade positiva, a sua tradução gera uma única poliproteína que é clivada em sete proteínas não estruturais e três proteínas estruturais: proteína do capsídeo (Proteína C), precursor da proteína de membrana (prM) e proteína do envelope (proteína E) ^{1,4,9,16}.

A infecção pelo ZIKV na maioria dos casos é assintomática ou desenvolve sintomatologia leve e autolimitada. Os indivíduos que manifestam os sintomas podem apresentar febre baixa, erupção maculopapular, mal-estar, artralgia, vômito, dor de cabeça, mialgia, conjuntivite, dor ocular e edema nos membros. Por vezes, podem ser observados, problemas digestivos, como dor abdominal, diarreia ou constipação e ulceração da mucosa oral. As alterações laboratoriais incluem leucopenia transitória e em alguns casos trombocitopenia e hematúria. Os sintomas permanecem de três a sete dias após a primeira manifestação^{1,4,9,10,16,17}.

Zika vírus e sua marcha geográfica até o Brasil

Historicamente, o ZIKV foi observado pela primeira vez em um estudo realizado na floresta Zika em Uganda na África, sobre a forma de transmissão não-humana da febre amarela^{9,16,18}. Seu primeiro isolamento foi obtido a partir do soro de um macaco da espécie *Rhesus* utilizado como sentinela em 1947. No ano seguinte na mesma localidade geográfica a presença do vírus foi evidenciada no mosquito do gênero *Aedes africanus*, sendo na época, considerado o principal vetor de transmissão^{1,4,16}.

Contudo, o primeiro caso de infecção humana pelo ZIKV foi relatado somente em 1954 na Nigéria. Pesquisas sorológicas e entomológicas evidenciaram que o continente africano apresentava casos esporádicos em habitantes infectados. A baixa quantidade de relatos pode estar relacionada com subdiagnósticos, principalmente em áreas onde o DENV e CHIKV estavam presentes, pois a infecção por esses vírus manifesta sinais clínicos semelhantes. Assim como na África, a Ásia apresentou dificuldades iniciais em distinguir a infecção por ZIKV, de outras arboviroses como DENV, CHIKV e YFV. Em 2007 foi confirmado a primeira epidemia por ZIKV na Ilha Yap na Micronésia, e um estudo sorológico sugeriu que 74% da população apresentava IgM para o vírus. O surto seguinte de infecção pelo ZIKV se deu na Polinésia Francesa

em outubro de 2013, dentre os infectados, apenas um desenvolveu sintomatologia fora do esperado. Sete dias após a confirmação laboratorial de infecção por ZIKV, ocorreu o primeiro relato de danos causados no SNC ocasionando a síndrome de Guillain-Barré (SGB)^{1,4,9,10,18}.

Até então, supostamente o vírus seguia em um padrão geográfico de transmissão do Ocidente para o Oriente, entretanto, o relato de uma epidemia em 2014 na Ilha de Páscoa, no Chile, estabeleceu sua chegada às Américas². Em abril de 2015 foi confirmada a transmissão autóctone do ZIKV no Brasil, sendo identificado como agente etiológico da doença exantemática aguda⁶. Juntamente a isso, em outubro do mesmo ano, neuropediatras alertaram a ocorrência de uma epidemia de microcefalia, abortos espontâneos e natimortos no estado de Pernambuco. Com a rápida disseminação do vírus para outras regiões do país, as autoridades sanitárias bem como o Ministério de Saúde do Brasil (MS) informaram a situação de emergência em saúde pública à OMS^{2,19}. Com o aumento dos casos de anormalidades fetais no país, notou-se que os primeiros meses de gestação dos bebês nascidos com microcefalia, correspondiam aos meses de maior circulação do ZIKV. Posteriormente, o Instituto Evandro Chagas (IEC), através de uma pesquisa no ano de 2015 observou a presença de ZIKV no líquido cefalorraquidiano (LCR), cérebro e fragmento das vísceras de um recém-nascido (RN) que foi a óbito após o nascimento. Ao mesmo tempo, outros achados contribuíram para associação da infecção por ZIKV e a causalidade de MICR, como: (I) a comprovação da presença de imunoglobulina M (IgM) para o vírus no LCR de doze crianças com o quadro comprovado; (II) a identificação do vírus no líquido amniótico de gestantes residentes no estado da Paraíba com diagnóstico de MICR. No ano seguinte em 2016, foi continuada a declaração de emergência em saúde pública, bem como a preocupação internacional foi instituída^{1,7,18,20, 21,22}.

Transmissão e mecanismo de infecção

O ZIKV é transmitido, principalmente, através da picada de mosquito fêmea do gênero *Aedes*. Na região do mediterrâneo o vírus é transmitido pela espécie *A. albopictus*, em Yap e na Polinésia Francesa por *A. hensilli* e *A. polynesiensis*. Entretanto, no continente americano os únicos vetores encontrados são *A. aegypti* e *A. albopictus*. No mosquito, o ZIKV replica-se nas células do intestino e subsequentemente nas glândulas salivares, e com isso, após a incubação de 5 a 10 dias, o vírus encontra-se presente na saliva do artrópode, podendo assim infectar os humanos. Durante a inoculação, a entrada do ZIKV é mediada pela proteína viral, denominada proteína E, que interage com diversos receptores e fatores de ligação de superfície da célula hospedeira. Após a ligação das partículas virais, essas são internalizadas por endocitose e o genoma viral é liberado no citoplasma da célula. Já no retículo endoplasmático os vírions maturam-se após a clivagem da prM no complexo de Golgi e são liberados pela célula infectada. Além da transmissão pelo artrópode, estudos relatam outros meios de entrada do vírus: perinatal, pela presença do ZIKV no leite materno; sexual, pelo aparecimento em amostras de sêmen humano; intraparto por mães em período de viremia; intrauterina, resultando em infecção congênita; por transfusões sanguíneas; e exposição laboratorial^{1,4,9}.

Diagnóstico laboratorial do Zika vírus

A confirmação diagnóstica de infecção pelo ZIKV é definida a partir de critérios epidemiológicos e laboratoriais. Com isso, os parâmetros laboratoriais são de extrema importância, pois os sintomas causados pela infecção por ZIKV são inespecíficos e comuns a outras arboviroses. Laboratorialmente, na maior parte dos relatos, o

hemograma apresenta maiores alterações na série branca e em trombócitos. Desta maneira, pode-se observar leucopenia, linfocitose e plaquetopenia, apesar de incomuns e inespecíficas. Estudos relatam que, além da amostra de sague, pode-se identificar a presença do vírus em outras amostras biológicas como (I) fragmento de placenta; (II) urina; (III) soro; (IV) LCR; (V) fragmento de órgãos; (VI) sêmen; (VII) secreções vaginais^{10,16}. O diagnóstico definitivo é realizado por meio da dosagem de IgM por ensaio imunoenzimático por absorção em fase sólida (ELISA) ou identificação do RNA do vírus por transcriptase reversa, seguida de reação em cadeia da polimerase convencional (RT-PCR) ou em tempo real (qRT-PCR). A interpretação de IgM deve ser cautelosa, pois resultados falsos positivos podem revelar-se devido a possíveis reações cruzadas com outras arboviroses, principalmente em regiões onde há co-circulação de outros flavivírus. Esse teste sorológico se faz importante para diagnósticos de confirmação epidemiológica, já que pode apresentar-se reagente após a fase sintomática da doença e outros testes são realizados para descartar infecção por CHIKV e DENV^{4,9,16}. Já o qRT-PCR assume grande relevância, pois os ácidos ribonucleicos do vírus já são detectáveis entre um e onze dias após o aparecimento dos sintomas, entretanto pelo custo elevado é realizado primeiramente em grupos mais vulneráveis, como: gestantes, portadores de doenças autoimunes e doenças crônicas^{4,16,18,23,24}.

Zika vírus, danos sistêmicos, neurais e microcefalia

A dimensão total das consequências que provêm da infecção por ZIKV, até o momento, não está integralmente determinada. Entretanto, a mais preocupante ocorre no cenário de gravidez, onde a transmissão vertical pode gerar anomalias congênitas, prejuízos neurológicos, motores/sensoriais e comportamentais e alterações encefálicas visualizadas em exames de neuroimagem^{10,15,25}.

A microcefalia é uma das sequelas de pior prognóstico deixada pela infecção por ZIKV sendo caracterizada por um PC occipitofrontal abaixo da média considerada normal de valores para idade e sexo. O PC reduzido é indicativo de problemas no crescimento cerebral. Devido ao elevado número de casos relacionados ao ZIKV, em março de 2016 a OMS atualizou novos parâmetros para o diagnóstico de microcefalia sendo: para bebês nascidos com 37 ou mais semanas, do sexo masculino o PC igual ou inferior a 31,9 centímetros, e no sexo feminino igual ou inferior a 31,5 centímetros^{3,20}.

No estudo de Noronha et al., (2016) avaliou-se cinco casos em gestantes que apresentaram infecção por ZIKV. Quatro dos cinco RN vieram a óbito em torno de 2h após o nascimento, no quinto caso a gestante apresentou sintomas de infecção no oitavo mês de gestação e o RN não evoluiu a óbito. Foram utilizados fragmentos de placenta, cérebro, coração, rins, baço, glândulas adrenais, soro, fígado, pulmão, urina e sangue do cordão umbilical para análise. A avaliação do tecido encefálico em ambos os casos do estudo Noronha et al., (2016), apresentou extensa destruição nas substâncias branca e cinzenta e aglomerados de microglia indicando um sítio de neurofagia. O teste com qRT-PCR apresentou positividade para o genoma do vírus somente no tecido cerebral. Amostras de tecido hepático e pulmonar apresentavam poucas alterações como hematopoiese extramedular e congestão vascular moderadas. Os fragmentos de diferentes partes da placenta foram analisados: (i) estrutura vilosa; (ii) âmnion coriônico e (iii) zona decídua. A estrutura vilosa apresentou hiperplasia distal, fibrose estromal, vilosidades terminais apresentavam-se edematosas, hiperplasia de células de Hofbauer, entre outras alterações. Outros fragmentos não apresentaram alterações. A análise dos rins, glândulas adrenais e baço apresentaram somente congestão vascular moderada. No caso em que feto permaneceu vivo apenas placenta apresentou positividade para presença do RNA do vírus. Este estudo concluiu que infecções em estágio gestacional avançado, devido a maturidade placentária, dificultam a infecção fetal²⁶.

Estudos experimentais e Mecanismo de dano neural

O estudo de Waldorf et al., (2017), realizado em primatas não humanos compara o desenvolvimento fetal após a infecção induzida por ZIKV. Foi inoculado o vírus por via subcutânea em uma macaca da espécie *Nemestrina* com 119 dias de gestação (equivalente a vinte e oito semanas de gravidez humana) A primata não apresentou nenhuma sintomatologia da doença. O feto passou por ultrassonografia semanalmente para avaliação biométrica e de possíveis anormalidades cerebrais. Os resultados de ressonância magnética do encéfalo demonstraram perda de volume e colapso ventricular em 162 dias de gestação. O rápido desenvolvimento de anormalidades sugere que a lesão cerebral fetal começa a ocorrer logo após a infecção do ZIKV pela mãe, e pode iniciar nas regiões periventriculares semelhantes a outros flavivírus. O exame macroscópico cerebral fetal evidenciou uma elevada deficiência da substância branca em comparação aos controles. Histologicamente observou-se gliose da substância branca estava presente bilateralmente com muitos corpos apoptóticos²⁷.

No estudo de Hongda et al., (2016), realizado em camundongos, induziu-se a infecção por ZIKV, através da sua inserção pela cavidade retro-orbital dos animais. Posteriormente através de análises imunohistoquímicas notou-se a elevada concentração do vírus em regiões periventriculares e hipocampal, além de, ser constatado o tropismo viral por células imaturas em regiões proliferativas encefálicas. Adicionalmente, este estudo relatou que o vírus possui tropismo por essas regiões em cérebros adultos também²⁹. Finalizando este estudo, verificou-se que nas regiões onde ocorreram danos havia a presença de Caspase 3, enzima indutora e ativadora do mecanismo de apoptose celular. A partir disto, foi descrito que o ZIKV causa a morte das células neurais por apoptose, causando assim a microcefalia²⁹.

No estudo de revisão de Ina Lee et al., (2018), foi avaliado que o ZIKV atravessa a barreira hematoencefálica, por intermédio do sistema endotelial, possibilitando sua chegada a microvasculatura encefálica fetal. O vírus tem um elevado neurotropismo, principalmente por células progenitoras neurais, localizadas nas zonas periventriculares, que são regiões altamente proliferativas que dão origem as células neurais. Ao entrar na célula neural por endocitose, o ZIKV inibe a diferenciação celular, impedindo a formação de neurônios e células da glia, causando o baixo crescimento e desenvolvimento encefálico, gerando conseqüentemente a microcefalia²⁸. Com a disseminação do ZIKV pela América do Sul em 2015, sua associação com causalidade de danos ao SNC foi confirmada.

CONCLUSÕES

Com a análise dos estudos publicados, já se compreende que o ZIKV chegou ao Brasil por meio de países da América do Sul, visto que o primeiro caso na região se deu na ilha de Páscoa no Chile. Os danos relacionados a MICR estão intimamente relacionados a SZC que prejudica o desenvolvimento de fetos expostos ao ZIKV em diferentes períodos de gestação, porém a amplitude dos danos depende do momento da exposição intrauterina. Isso se dá, pois o ZIKV atinge progenitores de células neuronais em desenvolvimento, acarretando assim lesões futuras. Além disso, a erradicação do vetor de transmissão, o mosquito *Aedes aegypti*, se faz necessária, para a diminuição da transmissão do ZIKV e de outras arboviroses. Entretanto, mais estudos devem ser realizados para maiores compreensões dos mecanismos de danos, e a realização de vacinas para evitar as infecções.

AGRADECIMENTOS

Ao Centro Universitário UNICNEC pela possibilidade de realização do estudo.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Jo M, Integrado M, Doutora P, Cristina P, Luxo S. highlights role of. 2016; Disponível em: <https://estudogeral.sib.uc.pt/handle/10316/46821> Acesso em: 07 de abril de 2018.
2. Feitosa IML, Schuler-Faccini L, Sanseverino MTV. Aspectos importantes da Síndrome da Zika Congênita para o pediatra e o neonatologista. Bol Cien Pediatr [Internet]. 2016;5(3):75–80. Disponível em: http://www.sprs.com.br/sprs2013/bancoimg/170118173954bcped_05_03_a02.pdf Acesso em: 09 de abril de 2018.
3. Menezes HL dos S, Pacheco JN, Tomal NR, Guedes VR. Zika Vírus Associado À Microcefalia. Rev da Soc Patol Tocantins [Internet]. 2016;3(2):32–45. Disponível em: <https://sistemas.uft.edu.br/periodicos/index.php/patologia/article/view/1991> Acesso em: 10 de abril de 2018.
4. Zanoluca C, dos Santos CND. Zika virus – an overview. Microbes Infect [Internet]. Elsevier Masson SAS; 2016;18(5):295–301. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26993028> Acesso em: 07 de abril de 2018.
5. Garcia MP. Disseeram por aí: Deu zika na rede! Boatos e produção de sentidos sobre a epidemia de zika e microcefalia nas redes sociais. 2017;237. Disponível em: <https://www.arca.fiocruz.br/handle/icict/23607> Acesso em: 07 de abril de 2018.
6. Ministério da Saúde. Zika Vírus. Portal Ministério da Saúde [Internet]. 2017 Disponível em: <https://acervodigital.ufpr.br/bitstream/handle/1884/49319/R%20-%20D%20-%20DEBORA%20DE%20PAULA%20SOARES%20DE%20MEDEIROS%20ALBUQUERQUE.pdf?sequence=1&isAllowed=y> Acesso em: 07 de abril de 2018.
7. Cabral-Castro MJ, Cavalcanti MG, Peralta RHS, Peralta JM. Molecular and serological techniques to detect co-circulation of DENV, ZIKV and CHIKV in suspected dengue-like syndrome patients. J Clin Virol [Internet]. Elsevier B.V.; 2016;82(December 2015):108–11 Disponível em: [https://www.journalofclinicalvirology.com/article/S1386-6532\(16\)30187-1/fulltext](https://www.journalofclinicalvirology.com/article/S1386-6532(16)30187-1/fulltext) Acesso em: 07 de abril de 2018.
8. BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Vírus Zika no Brasil: a resposta do SUS [recurso eletrônico] [Internet]. 2017. 136 p. Disponível em: http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/virus_zika_brasil_resposta_sus.pdf Acesso em: 07 de abril de 2018.

9. Naveca FG, Pontes GS, Chang AYH, Silva GAV da, Nascimento VA do, Monteiro DC da S, et al. Analysis of the immunological biomarker profile during acute Zika virus infection reveals the overexpression of CXCL10, a chemokine linked to neuronal damage. *Mem Inst Oswaldo Cruz*. 2018;113(6):e170542. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?pid=S0074-02762018000600303&script=sci> Acesso em: 07 de abril de 2018.
10. Saiz JC, Vázquez-Calvo Á, Blázquez AB, Merino-Ramos T, Escribano-Romero E, Martín-Acebes MA. Zika virus: The latest newcomer. *Front Microbiol*. 2016;7(APR):1–19. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27148186> Acesso em: 07 de abril de 2018.
11. Mead PS, Hills SL, Brooks JT. Zika virus as a sexually transmitted pathogen. *Curr Opin Infect Dis*. 2018;31(1):39–44. Disponível em: https://journals.lww.com/co-infectiousdiseases/Abstract/2018/02000/Zika_virus_as_a_sexually_transmitted_pathogen.7.aspx Acesso em: 07 de abril de 2018.
12. Gerais A, Infecção DA, Vírus P, Uma Z. ASPECTOS GERAIS DA INFECÇÃO PELO VÍRUS ZIKA: UMA REVISÃO. 2017; Disponível em: <http://monografias.ufrn.br:8080/jspui/handle/123456789/5553> Acesso em: 07 de abril de 2018.
13. Salge AKM, Castral TC, Sousa MC de, Souza RRG, Minamisava R, Souza SMB de. Infecção pelo vírus Zika na gestação e microcefalia em recém-nascidos: revisão integrativa de literatura. *Rev Eletrônica Enferm [Internet]*. 2016;18(1):1–15. Disponível em: <http://repositorio.bc.ufg.br/bitstream/ri/11275/1/Artigo%20-%20Ana%20Karina%20Marques%20Salge-%202016.pdf> Acesso em: 07 de abril de 2018.
14. Cabral CM, Nóbrega MEB da, Leite PL e, Souza MSF de, Teixeira DCP, Cavalcante TF, et al. Descrição clínico-epidemiológica dos nascidos vivos com microcefalia no estado de Sergipe, 2015. *Epidemiol e Serviços Saúde [Internet]*. 2017;26(2):245–54. Disponível em: <https://www.scielosp.org/article/ress/2017.v26n2/245-254/en/> Acesso em: 07 de abril de 2018.
15. Diniz D. Vírus Zika e mulheres TT - Zika virus and women TT - Virus Zika y mujeres. *Cad Saude Publica [Internet]*. 2016;32(5):1–4.. Disponível em: https://www.scielosp.org/scielo.php?pid=S0102-311X2016000500601&script=sci_ar_ttext&tlng=e Acesso em: 10 de abril de 2018.
16. Luz KG, Santos GIV dos, Vieira R de M. Febre pelo vírus Zika. *Epidemiol e Serviços Saúde [Internet]*. 2015;24(4):785–8. Disponível em: https://www.scielosp.org/article/ssm/content/raw/?resource_ssm_path=/media/assets/ress/v24n4/2237-9622-ress-24-04-00785.pdf Acesso em: 10 de abril de 2018.
17. Zika V, Complicações S, Microcefalia RÀ, Caveião C, Biotecnologia M, Enfermagem D. Carta Ao Editor. 2015;38(1):3–6. Disponível em:

- <http://portaldeperiodicos.unibrasil.com.br/index.php/cadernossaude/article/viewFile/2449/2019> Acesso em: 10 de abril de 2018.
18. De Oliveira CS, Da Costa Vasconcelos PF. Microcephaly and Zika virus. *J Pediatr (Rio J)* [Internet]. Sociedade Brasileira de Pediatria; 2016;92(2):103–5. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?pid=S0021-75572016000200103&script=sci_arttext&tlng=pt Acesso em: 10 de abril de 2018.
 19. Maierovitch Pessanha Henriques C, Duarte E, Posenato Garcia L. Desafios para o enfrentamento da epidemia de microcefalia. *Epidemiol e Serviços Saúde* [Internet]. 2016;25(1):10–1. Disponível em: https://www.scielosp.org/scielo.php?pid=S2237-96222016000100007&script=sci_arttext&tlng=pt Acesso em: 10 de abril de 2018.
 20. Eickmann SH, Carvalho MDCG, Ramos RCF, Rocha MÁW, Linden V van der, Silva PFS da. Síndrome da infecção congênita pelo vírus Zika. *Cad Saude Publica* [Internet]. 2016;32(7):1–3. Disponível em: https://www.scielosp.org/article/ssm/content/raw/?resource_ssm_path=/media/assets/csp/v32n7/1678-4464-csp-32-07-e00047716.pdf Acesso em: 10 de abril de 2018.
 21. Garcia LP, Duarte E, Garcia LP, Duarte E. Evidências da vigilância epidemiológica para o avanço do conhecimento sobre a epidemia do vírus Zika. *Epidemiol e Serviços Saúde* [Internet]. 2016;25(4):679–81. Disponível em: https://www.scielosp.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2237-96222016000400679 Acesso em: 10 de abril de 2018.
 22. Vargas A, Saad E, Dimech GS, Santos RH, Sivini MAVC, Albuquerque LC, et al. Características dos primeiros casos de microcefalia possivelmente relacionados ao vírus Zika notificados na Região Metropolitana de Recife, Pernambuco. *Epidemiol e Serviços Saúde* [Internet]. 2016;25(4):691–700. Disponível em: <https://www.scielosp.org/article/ress/2016.v25n4/691-700/pt/> Acesso em: 07 de abril de 2018.
 23. Pitchon R, Pedi I, Cient C, Dei HM, Mineira S, Horizonte B, et al. Aumento dos casos de microcefalia no Brasil. 2018;8–10. Disponível em: <http://www.rmmg.org/artigo/detalhes/1848> Acesso em: 07 de abril de 2018.
 24. Epelboin S, Dulioust E, Epelboin L, Benachi A, Merlet F, Patrat C. Zika virus and reproduction: Facts, questions and current management. *Hum Reprod Update*. 2017;23(6):629–45. Disponível em: <https://academic.oup.com/humupd/article-abstract/23/6/629/4079828> Acesso em: 07 de abril de 2018.
 25. 1 SH. Avaliação de crianças notificadas ao nascimento por microcefalia e/ou alterações do sistema nervoso central no estado do Rio Grande do Sul (2015-2016). 2017;0–78. Disponível em: <http://www.lume.ufrgs.br/bitstream/handle/10183/164888/001027645.pdf?sequence=1> Acesso em: 07 de abril de 2018.

26. Noronha L, Zanluca C, Azevedo MLV, Luz KG, dos Santos CND. Zika virus damages the human placental barrier and presents marked fetal neurotropism. Mem Inst Oswaldo Cruz. 2016;111(5):287–93. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?pid=S0074-02762016005006103&script=sci_arttext Acesso em: 07 de abril de 2018.
27. Brain F, After L, Inoculation S, Zika OF, In V, Nonhuman AP. FETAL BRAIN LESIONS AFTER SUBCUTANEOUS INOCULATION. 2017;22(11):1256–9. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?pid=S0074-02762016005006103&script=sci_arttext Acesso em: 07 de abril de 2018.
28. Lee I, Bos S, Li G, Wang S, Gadea G, Desprès P, et al. Probing molecular insights into Zika virus–host interactions. Viruses. 2018;10(5):1–26. Disponível em: <http://www.mdpi.com/1999-4915/10/5/233/htm> Acesso em: 07 de abril de 2018.
29. Li H, Saucedo-Cuevas L, Regla-Nava JA, Chai G, Sheets N, Tang W, et al. Zika Virus Infects Neural Progenitors in the Adult Mouse Brain and Alters Proliferation. Cell Stem Cell [Internet]. Elsevier Inc.; 2016;19(5):593–8. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1934590916302521> Acesso em: 07 de abril de 2018.