

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MATO GROSSO
CURSO DE ESPECIALIZAÇÃO EM MICROBIOLOGIA

LORENA BORSARI TREVIZAN

**ZIKA VÍRUS: RELAÇÕES COM A MICROCEFALIA E
LEVANTAMENTO DE DADOS NO ESTADO DE MATO GROSSO**

Monografia apresentada como exigência parcial para
obtenção do título de Especialista em Microbiologia,
pelo Instituto de Biociências da Universidade Federal
de Mato Grosso.

Orientadora: Prof^a. Dra. Renata Dezengrini Silhessarenko

2016

Termo de Aprovação

Avaliação:

Comissão:

Data:

IDENTIFICAÇÃO

Título: ZIKA VÍRUS: RELAÇÕES COM A MICROCEFALIA E LEVANTAMENTO DE DADOS NO ESTADO DE MATO GROSSO

Delimitação Temática: As importantes relações do Zika com a microcefalia e quantificar os casos no estado de Mato Grosso

Autor: Lorena Borsari Trevizan

Finalidade: Projeto de Monografia apresentado ao Curso de Especialização em Microbiologia do Instituto de Biociências da Universidade Federal de Mato Grosso, como requisito parcial para obtenção do Grau de Especialista em Microbiologia.

Instituição: Universidade Federal de Mato Grosso - UFMT

RESUMO

O Zika vírus pertencente à família *Flaviviridae*, transmitida pelo vetor *Aedes Aegypti*, causando uma doença leve e auto limitada de poucos dias nas maioria das vezes assintomáticas quando sintomáticas caracterizado principalmente por hipertermia, lesões exantemáticas na pele acompanhadas de prurido, conjuntivite, mialgia, artralgia e cefaleia. Estudos comprovaram a relação do vírus com casos de microcefalia que vem acometendo vários países das américas, mas não tendo certeza o suficiente qual a função do vírus exatamente no corpo humano, se sabe que ele tem preferência pelas células jovens do sistema nervoso. O diagnóstico laboratorial ainda não tem um teste específico, o curso das arboviroses são agudas e não específicos dificultando a sua detecção. Neste estudo foi realizada uma revisão literária e um levantamento de dados do estado de Mato Grosso com objetivo de correlaciona o vírus Zika a microcefalia e ampliar o conhecimento sobre o assunto.

Palavras-chave: Zika - vírus – Microcefalia – *Aedes Aegypti* – Sistema nervoso central (SNC)

ABSTRACT

The Zika virus belongs to the family *Flaviviridae*, transmitted by the vector *Aedes Aegypti*, causing a mild and autoimmune disease of a few days mostly symptomatic asymptomatic characterized mainly by hyperthermia, exanthematous skin lesions accompanied by pruritus, conjunctivitis, myalgia, arthralgia and Headache.

Studies have proven the relationship of the virus with cases of microcephaly that has been affecting several countries in the Americas, but not being sure enough about the function of the virus exactly in the human body, if it is known that it has preference for young cells of the nervous system. The laboratory diagnosis does not yet have a specific test, the course of arboviruses is acute and not specific, making detection difficult. In this study a literature review and a data survey of the state of Mato Grosso was carried out with the objective of correlating the Zika virus with microcephaly and increasing the knowledge about the subject.

Key words: Zika - virus - Microcephaly - *Aedes Aegypti* - Central nervous system (CNS)

SUMÁRIO

1.	INTRODUÇÃO.....	05
2.	JUSTIFICATIVA.....	08
3.	OBJETIVOS.....	09
3.1.	Objetivo Geral.....	09
3.2.	Objetivo Específico.....	09
4.	METODOLOGIA.....	10
5.	REFERÊNCIAS.....	15

1. INTRODUÇÃO

O vírus da Zika (ZIKV) pertence à família *Flaviviridae*, gênero *Flavivirus*. Seu primeiro isolamento ocorreu em 1947 do sangue de um primata (macaco rhesus) febril exposto na floresta Zika, próximo a capital de Uganda. O mesmo também foi isolado em mosquitos silvestres e em alguns casos de humanos com febre, mas sem quadros graves. O primeiro caso humano foi descrito em 1952 na Uganda e, o vírus apresenta circulação periódica identificada desde 1968 na África. No ano de 1960, o vírus foi detectado em mosquitos *Aedes aegypti*, num surto na Malásia e logo após em outros países asiáticos, evidenciando que está arbovirose não acometia somente os países africanos (VASCONCELOS, et al 2015).

No Brasil, o vírus foi detectado em maio de 2015 na Bahia, de onde disseminou-se para o restante do país. Em outubro de 2015, um aumento nos casos de microcefalia foi identificado em Recife, Pernambuco (FARIA; AZEVEDO, 2016). Logo, o Ministério da Saúde relacionou os casos com a ocorrência da infecção pelo zika durante a gestação, declarando-a uma emergência nacional em saúde pública (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2016). Atualmente, 49 países das Américas, 8 ilhas do Pacífico e Oceania, Cabo Verde (África) e Singapura (Asia) apresentam transmissão ativa do zika. Em fevereiro de 2016, a Organização Mundial da saúde (OMS) declarou a pandemia de Zika uma emergência de saúde pública de preocupação internacional (OMS, 2016).

O *Aedes Aegypti* é o mosquito transmissor do vírus Zika, o mesmo da dengue e da chikungunya. Seu tamanho é menor que os mosquitos comuns e possuem listras brancas no corpo. O macho se alimenta exclusivamente de frutas, já as fêmeas necessitam de sangue para o amadurecimento dos ovos, uma vez que chegam a colocar de 150 a 200 ovos. Esses mosquitos vivem em média trinta dias (SES ES, 2016). O zika é transmitido pelas fêmeas do mosquito durante a hematofagia, contudo outras formas de transmissão importantes incluem a via sexual, transfusões sanguíneas e a transmissão transplacentária, responsável pela Síndrome Congênita Associada ao zika. Clinicamente, a infecção geralmente é assintomática, tem em vista que um em quatro infectados desenvolvem sinais e sintomas, caracterizados principalmente por hipertermia, lesões exantemáticas na pele acompanhadas de prurido, conjuntivite, mialgia, artralgia, cefaleia, geralmente resultam em doença leve e autolimitada em dois a dez dias (BEARCROFT, 1956; MACNAMARA, 1954; SIMPSON,

1964; MONDET, 2007). O vírus pode ser encontrado na urina, saliva, leite materno e até o sêmen, mas não acreditam que são vias importante para transmissão a outra pessoa. (ESPIN, 2016)

Formas clínicas caracterizadas por acometimento neurológico, como a Síndrome de Guillain-Barré, além de casos raros de encefalite, mielite e meningoencefalite têm sido descritos em adultos (SCHARM et al, 2016)

A microcefalia não é um novo agravo, trata-se de uma má formação congênita em que o cérebro não se desenvolve de maneira adequada. Neste caso, os bebês nascem com perímetro cefálico (PC) menor que o normal, que habitualmente é superior a 33 cm (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2016). A organização mundial da saúde determinou que a microcefalia é definida por dois desvios padrões inferiores ao limite, sendo considerada grave com desvio padrão igual ou superior a 3. Pacientes com esse tipo de má formação exibem uma gama heterogênea de deficiências cerebrais, comprometendo motor visual, auditiva e funções cognitivas (GARCEZ et al, 2016).

Desde a primeira suspeita deste vírus nas Américas, a incidência da doença tem aumentado, com possibilidade de ampliação dos casos com o início do período chuvoso. Deste modo, a grande demanda de suspeitas tem dificultado a agilidade da realização de exames laboratoriais para a confirmação e caracterização da doença.

A identificação do zika é realizada por métodos moleculares como RT-PCR e RT-PCR em tempo real, que identificam seu genoma composto por uma cadeia simples de RNA de sentido positivo, com 10,7kb (kilobase) de extensão, codificando uma única poliproteína clivada em três proteínas estruturais (C, prM / M, E) e sete proteínas não estruturais (NS1, NS2a, NS2B, NS3, NS4A, NS4B e NS5) (FARIA; AZEVEDO, 2016).

Outros métodos de diagnóstico disponíveis incluem testes rápidos e kits de imunofluorescência, que identificam a resposta imune ao vírus. Contudo, estes testes possuem reação cruzada com anticorpos produzidos contra o vírus da Dengue e Febre Amarela. Recentemente, a Euroimun publicou um artigo que afirma que o kit ELISA para detecção de IgM e IgG especificamente a resposta ao zika. O isolamento desse vírus pode ser feito através de sangue, plasma ou soro, porém já existem relatos de vírus detectado em urina, por um período mais prolongado (LEVI, 2016).

Tendo em vista o grande aumento observado no país de casos de microcefalia durante a epidemia de Zika e, as consequências permanentes que está confere ao desenvolvimento dos fetos/neonatos, o presente estudo abordará a situação atual em Mato Grosso de casos de microcefalia associados ao zika.

2. JUSTIFICATIVA

As investigações sobre a associação entre a infecção pelo ZIKV e as lesões congênitas, principalmente a microcefalia, devem ser expandidas, com o intuito de verificar não somente a dimensão das lesões induzidas pela infecção por este arbovírus no estado de Mato Grosso, como esclarecer questões como a variedade de manifestações clínicas observadas.

Alguns aspectos como a via de transmissão ao feto e o período de maior vulnerabilidade para as gestantes, bem como a gama de manifestações observadas e a extensão dos danos causados por estas lesões na vida do bebê também carecem de estudos futuros.

Em estudos iniciais os maiores riscos estão associados aos primeiros três meses de gravidez. Contudo, estudos mais recentes indicam que infecções nos demais meses de gestação também evoluem com lesões neurológicas graves ao feto. Estudos indicam que, quando a infecção acontece próxima aos períodos de maior desenvolvimento do sistema neurológico, tendem a ser mais graves. Fatores inerentes ao hospedeiro, à virulência viral, status imune das mães tais como exposição prévia ao Dengue, bem como tempo entre infecção e nascimento do bebê, podem influenciar na gama de lesões congênitas observadas. Estudos são necessários para elucidar os mecanismos patogênicos que levam à microcefalia e demais lesões congênitas associadas ao Zika.

O presente estudo tem o intuito de demonstrar à população a importância desse conhecimento epidemiológico, bem como sua extensão no estado e, servir como forma de alerta, educação em saúde e prevenção da enfermidade.

Certamente a infecção do Zika vírus já se tornou um marco para a ciência em relação Brasil – mundo, aumentando o desenvolvimento em pesquisas nacionais e acrescentando mais credibilidade aos nossos pesquisadores.

3. OBJETIVOS

3.1. Objetivo Geral

Compreender a dimensão da associação entre a infecção pelo vírus Zika e a microcefalia no estado de Mato Grosso entre 2015-2016

3.2. Objetivo Específico

- Levantar informações sobre a relação infecção pelo vírus Zika e desenvolvimento de microcefalia no estado de Mato Grosso através dos dados de notificação obrigatória à Secretaria Estadual de Saúde, entre os anos de 2015 e 2016;

- Divulgar os resultados do estudo para a população na forma de educação em saúde para ampliação das medidas de prevenção;

- Realizar um levantamento da quantidade de casos e quais as regiões/cidades com maior incidência no Estado do Mato Grosso.

4. METODOLOGIA

O Ministério da Saúde confirmou no dia 28 de novembro de 2015 a relação entre o Zika vírus e o surto de microcefalia na região Nordeste. O Instituto Evandro Chagas, órgão do ministério em Belém (PA), encaminhou resultados de exames realizados em um bebê, nascido no Ceará, com microcefalia e outras más formações congênitas. Em amostras de sangue e tecidos, foi identificada a presença do zika. (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2016).

Os primeiros casos confirmados no Brasil foram em maio de 2015, quando a infecção começou nos estados do Nordeste tendo uma rápida disseminação para outras regiões do país. Paralelamente, o Sistema de Informações de Nascidos Vivos (Sinasc) notificavam um aumento no número de recém-nascidos com microcefalia superior a 20 vezes em comparação com anos anteriores. Dessa forma, o Ministério da Saúde do Brasil declarou emergência em saúde pública de importância nacional. (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2016).

Um importante fato para esta relação foi à identificação do vírus no líquido amniótico de duas gestantes com fetos detectados com microcefalia na ultrassonografia do pré-natal. Com o sequenciamento completo do vírus encontrado na gestante, foi feita uma comparação com análise filogenética do mesmo, mostrando que eles compartilham 97-100% de sua identidade genômica com a linhagem asiática (OLIVEIRA et al., 2016).

De acordo com Faria et al. 2016, usando dados epidemiológicos e mobilidade filogenéticas para quantificar a evolução do zika desde a sua entrada nas américas; Utilizando o sequenciamento de geração para gerar sete codificações completas de regiões a partir de amostras diferentes guardadas durante o surto. Confirmando o achado de diferente cepas, onde as brasileiras trocavam vários locais de nucleotídeos em todo 10,3 kb, região de codificação, que todo vírus encontrado nas américas formam um grupo monofilético, ou seja, um grupo de indivíduos onde seus descendentes são de um mesmo ancestral. Há duas sugestões, onde o ancestral da linhagem americana já existia no Brasil e foi o primeiro país das américas a detectar o vírus e/ou as cepas são filogeneticamente mais diversificadas, mas mesmo assim com este resultado este vírus não pode ser visto como mutável.

Há evidências de identificação do vírus em células da placenta em um aborto na oitava semana por meio de técnicas de PCR em tempo real, o que reforça a potencial transmissão placentária. Além dos cérebros, os olhos e outros órgãos também são alvos para este vírus. Ainda não tem estudos que comprovam perfeitamente como o vírus atua no

organismo humano, só se sabe que ele afeta o sistema imune e tem preferência pelas células jovens do sistema nervoso central, algo inédito entre os *flavivírus*. Estudos indicam que existem três genótipos do zika, o leste africano, oeste africano (predominantemente em macacos e mosquitos, ocasionalmente em humanos) e o asiático (principalmente associado aos surtos em humanos). (OLIVEIRA et al., 2016).

Mais de 4.700 casos suspeitos foram relatados no Brasil a partir de meados de 2015 até janeiro de 2016, desde o começo em 2015 a CDC tem desenvolvido teste para zika fixado no formol e parafina-embedded (FFPE) em amostras de tecido; Alguns casos de abortos/partos que as mães apresentaram sintomas clínicos da infecção na gravidez foram submetidos a teste, os tecidos FFPE foram testados por zika vírus em RT-PCR, proteína do envelope também utilizando métodos gerais da RT-PCR e imuno-histoquímica com um camundongo anticorpo policlonal antivírus zika. Todos os casos foram positivos em RT-PCR, apenas no recém-nascido somente no tecido cerebral foi positivo; dois casos positivos em imuno-histoquímica antígeno virais presentes nas células mononucleadas e o recém-nascido dentro das vilosidades coriônicas do aborto. (MARTINES et al., 2015)

As arboviroses causadas por *flavivírus* têm características clínicas semelhantes, apenas com algumas particularidades, como no caso da zika pela atração ao SNC e do dengue por causar distúrbios hemorrágicos. Os sintomas mais clássicos da febre do zika são as lesões cutâneas máculo-papulares, prurido e conjuntivite não purulenta. Os quadros clínicos da dengue, que é uma arbovirose transmitida pelo mesmo vetor, são associados a plaquetopenias e leucopenia, causando quadros hemorrágicos, enquanto a zika pode apresentar hemograma normal. (LEVI, 2016).

A suspeita de microcefalia pode ser evidenciada durante o pré-natal, através da realização de exames de ultrassom. Após o nascimento, o primeiro exame clínico realizado em até 24 horas do nascimento é rotina nos berçários e envolve a medida do perímetro cefálico. Este período é um dos principais momentos para se realizar busca ativa de possíveis anomalias congênitas. Já o diagnóstico laboratorial só pode ser realizado por testes específicos. Porém, esses são de difícil acesso, pois o curso das arboviroses é agudo e não-característico, muitas vezes assintomático nos adultos. Contudo, há relatos de detecção prolongada do vírus na urina e soro de neonatos infectados durante a gestação (LEVI, 2016).

O método de amplificação de ácidos nucleicos é considerado o melhor por sua sensibilidade e especificidade, mas seu intervalo de detecção é muito curto e o período de viremia cursa em paralelo com a fase febril, o que costuma ser em média de cinco dias. Novos kits de reagentes têm sido licenciados pela ANVISA para o diagnóstico da enfermidade. Ainda não há testes para detecção de antígenos específicos desta arbovirose, como a NS1, licenciados para diagnóstico de infecção humana. Testes sorológicos (IgG e IgM) podem apresentar reações cruzadas com outros flavivírus circulantes, levando a um falso-positivo (LEVI, 2016).

O ministério da saúde anuncia a distribuição de kits teste rápidos para zika, em média de vinte minutos o paciente vai saber se está infectado pelo vírus ou se algum momento entrou em contato, previsto para ser entregue até final de fevereiro de 2017 a população. (MACIEL et al, 2016)

De acordo a Abbink, et al 2016 três diferentes vacinas (vírus inativado (PIV) da estirpe PRVABC59, ADN e estirpe BeH815744) foram testadas em camundongos e no próprio macaco Rhesus. Todas obtiveram proteção ao zika no macaco sem nenhum efeito contrário específico e apenas as vacinas PIV e a vacina ADN-prM comprovaram a eficácia em camundongos. O conjunto destes testes começa surgir um caminho para o desenvolvimento da vacina ao seres humanos.

Outras maneiras de prevenção que são recomendadas a proteção contra picadas pelo mosquito, população na área de risco deve usar mangas e calças compridas, repelente de insetos e redes anti-mosquitos. Aqueles que já se contaminaram e estão na fase aguda também devem evitar as picadas de mosquitos para diminuir a possibilidade de disseminar o vírus. O combate ao *Aedes aegypti* é altamente recomendado, contudo é um trabalho difícil de ser atingido, necessitando da conscientização e da mobilização da população para evitar o ambiente propício ao desenvolvimento do mosquito transmissor.

Segue a tabela, para quantificar a situação atual do Mato Grosso em relação ao vírus zika e óbitos em investigação e confirmados ao mesmo.

Nº	Município	Permanecem em investigação	Investigado com exame de imagem com alteração típica	Investigados e confirmados para zika vírus	Investigados e confirmados sugestivos de infecção congênita por STORCH	Investigados e descartados
01	Alto Araguaia					2
02	Alto Garças					2
03	Arenápolis	1				
04	Aripuanã					1
05	Barra do Garça					1
06	Cáceres	4				48
07	Campo Verde	1				
08	Canarana	1				
09	Comodoro		1			
10	Cuiabá	20	2	2		1
11	Curvelândia					2
12	Glória D'Oeste					2
13	Guarantã do Norte					1
14	Itiquira	2				2
15	Jaciara					1
16	Jauru					1
17	Juara		1			
18	Lambari D'Oeste					1
19	Lucas do Rio Verde	2				
20	Mirassol D'Oeste	1				8
21	Nova Mutum					2
22	Paranatinga	3				
23	Pedra Preta	2				
24	Peixoto de Azevedo	1	1			
25	Pontes e Lacerda					1
26	Poxoréo	1				
27	Primavera do Leste			1		
28	Querência	1				
29	Rio Branco					1
30	Rondonópolis	35	16			39
31	Salto do Céu					2
32	São José do Povo	1	1			1
33	São José dos Quatros Marcos	1				
34	Sapezal	3				
35	Sinop	2				
36	Sorriso	1	3			
37	Tangará da Serra	1				1
38	Tapurah		1			
39	Tesouro	2				
40	Várzea Grande	3	2			

TOTAL	89	28	3	0	120
-------	----	----	---	---	-----

Fonte: CIEVS/SVS/SES-MT e RESP (dados atualizados até 25/06/2016)

Classificação dos casos notificados com microcefalia e alteração do sistema nervoso central que evoluíram para óbito após o parto ou durante a gestação.

N°	Municípios	Em investigação	Confirmado	Descartado	Total de óbitos notificados em 2015/2016
01	Canarana	1			1
02	Cuiabá	6	1		7
03	Guarantã do Norte			1	1
04	Mirassol D'Oeste			2	2
05	Paranatinga	1			1
06	Primavera do Leste		1		1
07	Sinop	1			1
		9	2	3	14

Fonte: CIEVS/SVS/SES-MT e RESP (dados atualizados até 25/06/2016)

Através da tabela disponibilizada pelo SINAN (Sistema de Informação de Agravos e Notificações), Rondonópolis e a capital do estado Cuiabá, permanecem com os maiores índices de casos em investigação e confirmações já cidades menores possuem os menos índices, devido ao clima tropical e com altos índices, acreditamos em diversas hipóteses estão relacionadas.

Talvez uma possível interação do vírus com os anticorpos já produzidos pela população, devido os casos de dengue, talvez uma possível mutação ocorrida na região, principalmente no nordeste, onde foi a porta de entrada, e assim ficam as perguntas. Quanto, observando esses índices sabe-se que as populações mais vulneráveis a infecção são, geralmente, aquelas regiões com precárias condições de saneamento básico, e/ou manejo incorreto de lixo e esgoto, e principalmente aquela em que a própria população não tem acesso a informações de políticas de saúde e prevenção. (DINIZ, et al 2016).

5. REFERÊNCIAS

BEARCROFT, W.G. Zika virus infection experimentally induced in a human volunteer. *Trans Roy Soc Trop Med Hyg*, 50(3):48–42, 1956.

DINIZ, Débora. Zika e o direito a interrupção da gestação. *Sociedade de brasileira de Dengue/arbovirose*, São Paulo, setembro 2016. Disponível em: <<http://www.sbd-a.org/single-post/2016/09/23/Zika-e-o-direito-%C3%A0-interrup%C3%A7%C3%A3o-da-gesta%C3%A7%C3%A3o>>. Acesso em 06/10/2016.

FARIA, N.R.; AZEVEDO, R.S.S.; KRAEMER, M.U.G.; SOUZA, R.; CUNHA, M.S.; HILL, S.C.; THÉZÉ, J.; BONSTALL, M.B.; BOWDEN, T.A.; RISSANEN, I.; ROCCO, I.M.; NOGUEIRA, J.S.; MAEDA, A.Y.; VASAMI, F.G.S.; SUZUKI, A.; RODRIGUES, S.G.; CRUZ, A.C.R.; NUNES, B.T.; MEDEIROS, D.B.A.; RODRIGUES, D.S.G.; QUEIROZ, A.L.N.; SILVA, E.V.P.; HENRIQUES, D.F.; da ROSA, E.S.T.; de OLIVEIRA, C.S.; MARTINS, L.C.; VASCONCELOS, H.B., CASSEB, L.M.N.; SIMITH, D.B.; MESSINA, J.P.; ABADE, L.; LOURENÇO, J.; ALCANTRA, L.C.J.; LIMA, M., GIOVANETTI, HAY, I., OLIVEIRA, S., LEMOS, S., OLIVEIRA, F., LIMA, M.M.; GIOVANETTI, M.; HAY, S.I.; OLIVEIRA, R.S.; LEMOS, P.S.; OLIVEIRA, L.F.; LIMA, C.P.S.; SILVA, S.P.; VASCONCELOS, J.M.; FRANCO, L.; CARDOSO, J.F.; VIANEZ-JÚNIOR, J.L.S.G.; MIR, D.; BELLO, G.; DELATORRE, E.; KHAN, K.; CREATORE, M.; COELHO, G.E.; OLIVEIRA, W.K.; TESH, R.; PYBUS, O.G.; NUNES, M.R.T.; VASCONCELOS, P.F.C. Zika virus in the Americas: Early epidemiological and genetic findings. *Revista Science*, 2016.

ABBINK, P.; LOROCCA, R.; BARRERA, L, A, R.; BRICAULT, A, C.; MOSELY, T, E.; B, M.; KIRILOVA, M.; LI, Z.; NG'ANG'A, D.; NANAYAKKARA, O.; NITYANANDAM, R.; MERCADO, B, N.; BORDUCHI, N, E.; AGARWAI, A.; BRIMKAMN, L, A.; CABRAL, C.; CHANDRASHEKAR, A.; GIGLIO, B, P.; JETTO, D.; JIMENEZ, J.; LEE, C, BENJAMIN.; MOJTA, S.; MOLLOY, K.; SHETTY, M.; NEUBAUER, H, G.; STEPHENSON, E, K.; PERON, S, P, J.; ZANOTTO, A, M, P; MISAMORE, J.; FINNEYFROCK, B.; LEWIS, G, M.; ALTER, G.; MODJARRAD, K.; JARMAN, G, R.; ECKELS, H, K.; MICHAEL, L ,N.; THOMAS, J, S.; BAROUCH, H, D. Protective efficacy of multiple vaccine plataforma against Zika vírus challenge in rhesus monkeys. *Revista Science*, 2016.

GARCEZ, P.P.; LOIOLA, E.C.; da COSTA, R.M.; HIGA, L.M.; TRINDADE, P.; DELVECCHIO, R., NASCIMENTO, J.M.; BRINDEIRO, R.; TANURI, A.; REHEN, S. K. Zika virus impairs growth in human neurospheres and brain organoids. *Revista Science*, 352(6287), 816-818, 2016.

LEVI, E. J. Pesquisa e tecnologia. *A qualidade e o reconhecimento em prol da segurança dos procedimentos laboratoriais*. Rio de Janeiro, SBAC no laboratório, nº 003, p. 14-16, julho, 2016.

MACNAMARA, F.N. Zika virus: a report on three cases of human infection during an epidemic of jaundice in Nigeria. *Trans Roy Soc Trop Med Hyg*, 48(2):139–45, 1954.

MACIEL, V.; MENDES, A.; Canal fiocruz, 2016. Disponível em <<http://www.canal.fiocruz.br/destaque/index.php?id=3411>> Acesso em 30/11/2016.

MARTINES, R.B.; BHARNAGAR, J.; KEARING, M.K.; SILVA-FLANNERY, L.; MUEHLENBACHS, A.; GOLDSMITH, C.; HALE, G.; RITTER, J.; ROLLIN, D.; SHIEH, W.J.; LUZ, K. G.; OLIVEIRA, W.K.; LANCIOTTI, R.; LAMBERT, A.; ZAKI, S. Evidence of zika virus infection in brain and placental tissues from two congenitally infected newborns and two fetal losses – BRASIL, 2015. *Centers for Disease Control and Prevention, Morbidity and Mortality Weekly Report*, 10 de fevereiro, 2016.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. SECRETARIA DE VIGILÂNCIA EM SAÚDE – BRASIL. Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. Protocolo de vigilância e resposta à ocorrência de microcefalia relacionada à infecção pelo vírus Zika. Brasília: Ministério da Saúde, 2016. Disponível em: <<http://portalsaude.saude.gov.br/images/pdf/2016/janeiro/22/microcefalia-protocolode-vigilancia-e-resposta-v1-3-22jan2016.pdf>>. Acesso em 08/05/2016.

MONDET, B. Zika Virus Outbreak—Micronesia (Yap). *Promed*. Archive number 20070702.2108 July 2., 2007.

OLIVEIRA, S. C.; VASCONCELOS, C. F. P.; Microcefalia e vírus Zika. *Jornal de Pediatria*, Rio de Janeiro, p. 103-105, 2016.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE (OMS). Disponível em: <http://www.paho.org/bra/index.php?option=com_content&view=article&id=4991:organizacao-mundial-da-saude-declara-emergencia-de-saude-publica-de-importancia-internacional&Itemid=816>. Acesso em 15/10/2016.

PROTOCOLO DE VIGIÂNCIA A RESPOSTA À OCORRÊNCIA A MICROCEFALIA. *Emergência de saúde pública de importância nacional – ESPIN*. 2016, p. 17-18 Disponível em: <[file:///C:/Users/Usuario/Downloads/protocolo-de-vigilancia-e-resposta-a-ocorrencia-de-\[526-240216-SES-MT\].pdf](file:///C:/Users/Usuario/Downloads/protocolo-de-vigilancia-e-resposta-a-ocorrencia-de-[526-240216-SES-MT].pdf)> Acesso em:28/11/2016.

MONITORAMENTO DOS CASOS DE MICROCEFALIA EM MATO GROSSO. *Resposta à Ocorrência de Microcefalia e/ou alterações do Sistema Nervoso Central (SNC) - Versão 2/2016*. Disponível em: [file:///C:/Users/Usuario/Downloads/informe-epidemiologico-n-22-semana-epidemiologica--\[526-040816-SES-MT\]%20\(1\).pdf](file:///C:/Users/Usuario/Downloads/informe-epidemiologico-n-22-semana-epidemiologica--[526-040816-SES-MT]%20(1).pdf) Acesso em: 18/11/2016.

SCHARM, F., C., P. Zika vírus e saúde pública. *Journal of growth and development*, São Paulo, 26(1): 7-8, 2016. Disponível em: <<file:///C:/Users/Usuario/Downloads/114415-207959-1-PB.pdf>> Acesso em 04/10/2016.

SECRETARIA DE SAÚDE DO ESPIRÍTO SANTO. Disponível em: <<http://mosquito.saude.es.gov.br/o-mosquito>> Acesso em 10/05/2016.

SIMPSON, D.L. Zika virus infection in man. *Trans Roy Soc Trop Med Hyg*, 58:335–8, 1964.

VASCONCELOS, C. Doença pelo vírus zika: um novo problema emergente nas Américas? *Revista Pan-Amazônica de Saúde*, v.6 n.2 junho 2015. Disponível em: <<http://scielo.iec.pa.gov.br/scielo.php?pid=S2176-62232015000200001>>. Acesso em 01/10/2016.