

# Expansão da circulação do vírus Zika da África à América, 1947-2018: revisão da literatura\*


doi: 10.5123/S1679-49742019000200022


Expansion of Zika virus circulation from Africa to the Americas, 1947-2018: a literature review

Expansión de la circulación del virus Zika de África a América, 1947-2018: una revisión de literatura


Gilmara de Souza Sampaio<sup>1</sup> –  orcid.org/0000-0001-7299-3740

Carlos Brites<sup>1</sup> –  orcid.org/0000-0002-4673-6991

Jan Felix Drexler<sup>2</sup> –  orcid.org/0000-0002-3509-0232

Andres Moreira-Soto<sup>2</sup> –  orcid.org/0000-0002-9224-5157

Fernanda Miranda<sup>1</sup> –  orcid.org/0000-0002-7654-6443

Eduardo Martins Netto<sup>1</sup> –  orcid.org/0000-0003-1691-6761

<sup>1</sup>Universidade Federal da Bahia, Hospital Universitário Professor Edgard Santos, Salvador, BA, Brasil

<sup>2</sup>Charité – Universitätsmedizin Berlin, Institut für Virologie, Berlim, Alemanha

## Resumo

**Objetivo:** descrever as expansões temporal e geográfica da circulação do vírus Zika (ZIKV) em países e territórios, desde seu isolamento até 2018. **Métodos:** revisão não sistemática da literatura do período entre 1947 e 2018, utilizando a base MEDLINE e estimativas da Organização Mundial da Saúde. **Resultados:** desde seu isolamento em 1947, a circulação do ZIKV expandiu-se pela África, Ásia e Pacífico, até chegar à América em 2013, causando manifestações clínicas graves; as maiores soroprevalências foram registradas na ilha de Yap (74%) e no Brasil (63%); mutações genéticas, a ausência de imunidade e a alta susceptibilidade dos vetores podem ter influenciado sua transmissibilidade e ajudam a explicar a magnitude de sua expansão. **Conclusão:** a expansão da circulação do ZIKV nas Américas foi a mais ampla já registrada, possivelmente resultado de características populacionais e geográficas dos locais por onde o vírus circulou.

**Palavras-chave:** Zika virus; Flavivírus; Epidemiologia; Epidemias; Anormalidades Congênitas; Literatura de Revisão como Assunto.

\*Artigo derivado de tese de doutorado intitulada 'Dispersão, prevalência e dinâmica da transmissão do vírus Zika, de 1947 a 2018', defendida por Gilmara de Souza Sampaio junto ao Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde da Faculdade de Medicina da Universidade Federal da Bahia, em 21 de março de 2019.

## Endereço para correspondência:

Gilmara de Souza Sampaio – Universidade Federal da Bahia, Hospital Universitário Edgard Santos, Laboratório de Pesquisa em Infectologia, Rua João das Botas, nº 157b, Canela, Salvador, BA, Brasil. CEP: 40110-160  
E-mail: gilmara.s.sampaio@hotmail.com



## Introdução

Desde sua descoberta em 1947, o vírus Zika (ZIKV) foi responsável por casos esporádicos de infecções brandas, que não ensejavam maiores preocupações, limitados aos continentes africano e asiático.<sup>1</sup> Este cenário mudou a partir de 2007, quando o vírus passou a ser considerado um patógeno capaz de causar grandes epidemias após ter produzido dois surtos em larga escala, em ilhas do Pacífico<sup>2-4</sup> e na Polinésia Francesa.<sup>4-6</sup> A circulação do ZIKV continuou sua expansão (Figura 1A). Em pouco tempo, o vírus passou a ser considerado um problema de Saúde Pública, associado a numerosos casos de microcefalia ocorridos no Brasil.<sup>7,8</sup>

*Até o final de 2016, 2.366 anormalidades congênitas associadas ao vírus foram confirmadas no país.*

A preocupação quanto à gravidade das consequências da infecção fez o Ministério da Saúde declarar, no dia 11 de novembro de 2015, situação de Emergência de Saúde Pública de Importância Nacional.<sup>9</sup> A partir dessa comunicação, a Organização Pan-Americana da Saúde (OPAS) emitiu um alerta sobre o aumento no número de casos de microcefalia na região Nordeste do Brasil.<sup>10</sup> Dias depois, em 28 de novembro de 2015, a despeito das poucas evidências, o Ministério da Saúde confirmou a relação existente entre o ZIKV e o surto de microcefalia.<sup>11</sup> Logo, em 1º de dezembro de 2015, a Organização Mundial da Saúde (OMS) e a OPAS emitiram um alerta sugerindo possível associação entre o ZIKV e o aumento de casos de anomalias congênitas e síndrome de Guillain-Barré.<sup>12</sup> Em 1º de fevereiro de 2016, a OMS declarou Emergência de Saúde Pública de Importância Internacional.<sup>13</sup> A agilidade das ações de autoridades sanitárias e de pesquisadores permitiu a rápida comprovação da relação causal entre a infecção pelo ZIKV e a ocorrência de microcefalia e outras alterações do sistema nervoso central, posição endossada pela OMS em uma reunião do comitê de emergência ocorrida em junho de 2016<sup>14</sup> (Figura 1B).

O vírus teve confirmado seu potencial de ocasionar amplo espectro de manifestações clínicas, de sintomas inespecíficos, facilmente confundidos com outras viroses, a manifestações neurológicas e malformações congênitas.<sup>7,8,15-19</sup> Até o final de 2016, 2.366 anorma-

lidades congênitas associadas ao vírus foram confirmadas no país.<sup>20</sup> O surgimento do ZIKV nas Américas e o potencial de expansão de sua circulação requerem melhor compreensão de seu perfil epidemiológico, para facilitar o entendimento das mudanças detectadas na infecção ao longo do tempo.

Esta revisão de literatura objetivou descrever as expansões temporal e geográfica da circulação do ZIKV em países e territórios, desde seu isolamento até 2018.

## Métodos

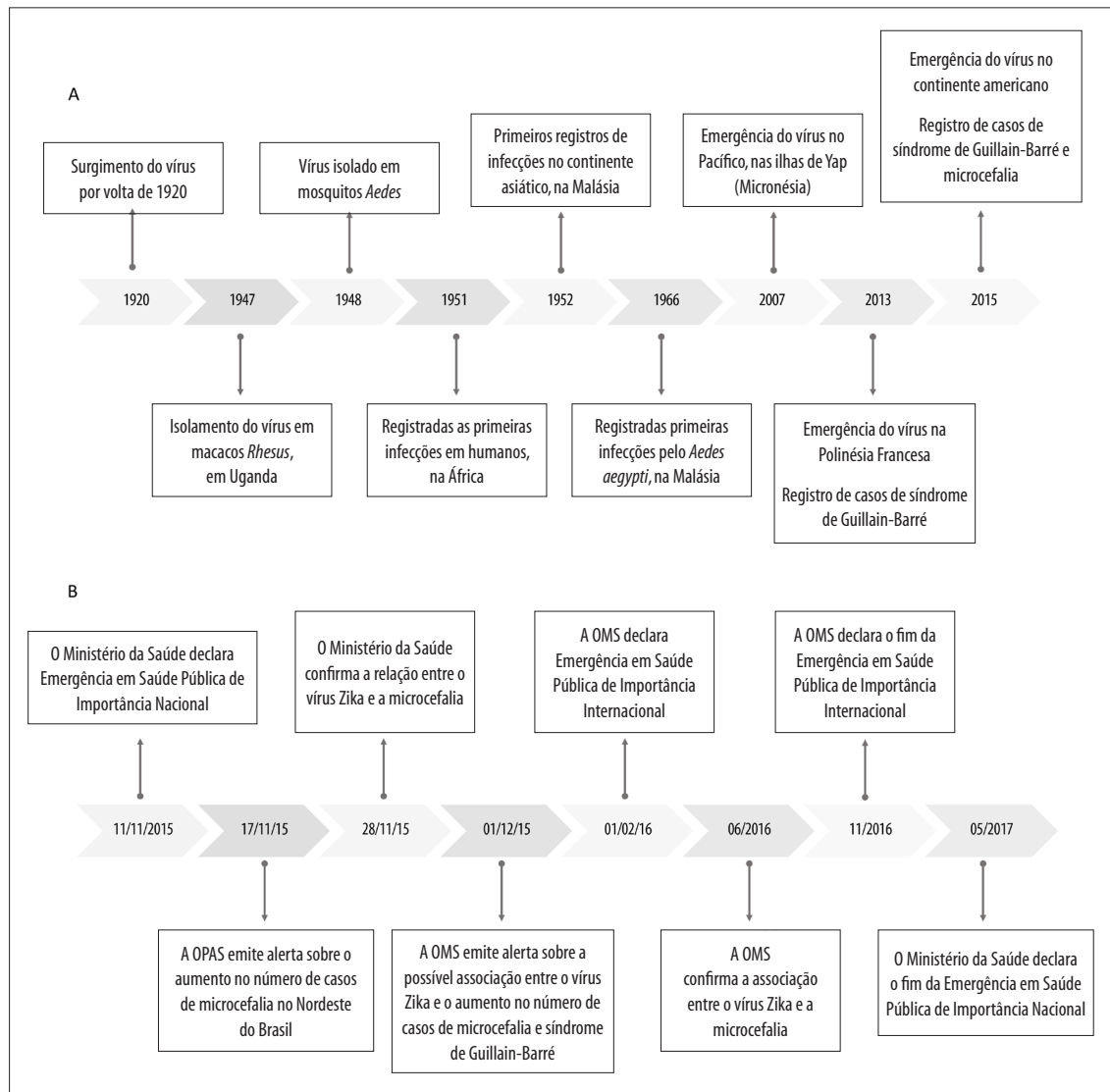
Trata-se de uma revisão narrativa sobre a expansão da circulação do ZIKV ao longo dos anos, em países e territórios de diversos continentes. Foi realizada busca na base MEDLINE (via PubMed), mediante as seguintes palavras-chave extraídas dos Descritores em Ciências da Saúde (DeCS): 'zika', 'zika vírus', 'flavivirus' e 'arbovirus'. Foram elegíveis artigos que apresentassem evidências microbiológicas de infecção causada pelo ZIKV em humanos e não humanos, publicados entre 1947 e 2018, em qualquer região do mundo, e que contivessem informações completas sobre a realização do estudo: período, local, amostra, tipo de teste utilizado para o diagnóstico e resultado. Foram excluídos artigos que não apresentaram resultados de testes laboratoriais positivos para o vírus em humanos ou que não realizaram isolamento viral em não humanos. Não foi estabelecida restrição quanto ao idioma ou à gratuidade da publicação.

Adicionalmente, foram utilizadas estimativas, disponibilizadas no sítio eletrônico oficial da OPAS-OMS, de casos confirmados de Zika ou síndrome congênita associada à infecção, ocorridos em países ou territórios das Américas até janeiro de 2018.<sup>21</sup> Para demonstrar a magnitude da infecção em diferentes locais, a soroprevalência da infecção pelo ZIKV nas amostras examinadas foi calculada da seguinte maneira: primeiramente, foram somados os resultados de testes positivos, e o valor encontrado, dividido pela quantidade total de amostras em cada estudo.

## A expansão global da circulação do ZIKV

### Décadas de 1940 e 1950

Acredita-se que o ZIKV emergiu por volta de 1920,<sup>1</sup> embora seu isolamento apenas tenha ocorrido em 1947, em estudo sobre febre amarela em macacos *Rhesus*



Notas:

A) Marcos da expansão da circulação do vírus Zika até 2015.

B) Medidas adotadas pelas autoridades de saúde (Ministério da Saúde, Organização Pan-Americana da Saúde [OPAS] e Organização Mundial da Saúde [OMS]) diante do aumento do número de casos de microcefalia e síndrome de Guillain-Barré no Brasil.

**Figura 1 – Cronologia da expansão da circulação do vírus Zika e das medidas adotadas pelas autoridades de saúde**

conduzido por pesquisadores do Virus Research Institute.<sup>22</sup> O termo ‘Zika’ foi tomado emprestado do nome da floresta de Zika, em Entebbe, Uganda, onde ficava sediado o instituto. Apesar de o referido estudo ter foco em febre amarela e dengue, os pesquisadores conseguiram evidências de que se tratava de um novo patógeno.<sup>22</sup>

Em 1948, menos de um ano após sua descoberta, o ZIKV foi isolado no vetor *Aedes (Stegomyia) africanus*,<sup>22-24</sup> mesmo que ainda não se soubesse se esse era um vetor para o vírus.

O ZIKV se disseminou a partir de sua linhagem original, denominada de africana, expandindo-se sobre parte do continente africano.<sup>1</sup> Houve duas introduções na África Ocidental, ocorridas em momentos distintos, originando duas linhagens africanas.<sup>14</sup>

As primeiras infecções humanas pelo vírus foram registradas em 1952, no continente africano, confirmadas pela presença em soro de anticorpos neutralizantes contra o ZIKV.<sup>25,26</sup> Naquele período, não havia outra maneira de demonstrar a infecção pelo vírus, cujos

resultados poderiam apresentar vieses devidos a uma possível resposta imune à vacina contra a febre amarela.<sup>24</sup> Durante a década de 1950, estudos identificaram a presença desses anticorpos em residentes do norte da África,<sup>27</sup> nas Áfricas Ocidental,<sup>25,28</sup> Oriental<sup>22,26,29,30</sup> e Central,<sup>31</sup> além da Ásia Meridional<sup>32</sup> e do Sudeste Asiático<sup>27,32-34</sup> (Figura 2 e Figura 3A). As maiores soroprevalências foram registradas na Malásia e nas Filipinas: 50% e 36%, respectivamente (Tabela 1).

Nos três casos humanos identificados em 1954, foi observada a presença de icterícia, indicando que o vírus também pode ser viscerotrópico.<sup>28</sup> Outra característica descrita foi sua afinidade por tecidos nervosos, verificada em camundongos que desenvolveram doenças neurológicas após serem infectados.<sup>35</sup> Em 1956, constatou-se o *Aedes aegypti* como vetor para o ZIKV.<sup>36</sup>

### Décadas de 1960 a 1990

A terceira linhagem do ZIKV, a asiática, teve origem a partir da cepa isolada na Malásia por volta de 1966,<sup>37</sup> onde também foi registrada a primeira infecção pelo vírus atribuída ao vetor *Aedes aegypti*.<sup>38</sup> Naquele período, evidências sorológicas e virológicas indicavam sua circulação por quase toda a África, em suas regiões Norte,<sup>39,40</sup> Central,<sup>40-43</sup> Ocidental<sup>40,44-48</sup> e Oriental<sup>39,49,50</sup> (Figura 2 e Figura 3B). A maior parte dos países dessas regiões se localiza na faixa de latitudes de clima tropical, o qual é propício ao desenvolvimento de vetores. A circulação concomitante dos vírus da febre amarela e do Zika foi constatada em uma região da Etiópia, em 1968.<sup>49</sup> Estudos indicam que anticorpos contra o ZIKV podem atenuar a infecção pelo vírus da febre amarela mas não interferem na transmissão.<sup>51,52</sup> Durante essas décadas, as mais altas soroprevalências foram registradas em Burkina Faso (53%), no Mali (52%) e em Benin (44%).

### Década de 2000

Por mais de meio século, o ZIKV permaneceu confinado nos continentes africano e asiático, até emergir nas ilhas do Pacífico no final dos anos 2000.<sup>3</sup> Entre abril e julho de 2007, ocorreu a primeira grande epidemia causada pelo vírus, na ilha de Yap, na Micronésia (Figura 2). Este surto apresentou alta incidência de infecção, em torno de 74% (intervalo de confiança de 95%: 68-77).<sup>3</sup> Apesar de acometer a maior parte da população, poucos indivíduos, cerca de 20% do total de casos, foram sintomáticos e relataram, principalmente, exantema, conjuntivite e dores nas articulações.<sup>2,3</sup> As amostras de

soro dos residentes de Yap foram testadas por meio do ensaio de imunoabsorção enzimática (ELISA), do teste de neutralização viral para detecção de anticorpos (NT) e da reação de transcriptase reversa seguida de reação em cadeia de polimerase (RT-PCR). Análises filogenéticas mostraram que uma cepa de linhagem asiática do vírus foi a responsável por esse surto.<sup>2</sup>

Até o final dos anos 2000, o ZIKV foi isolado em vetores das espécies *Ae. Aegypti*, *Ae. africanus*, *Ae. apicoargenteus*, *Ae. luteocephalus*, *Ae. vitattus*, *Ae. Furcifer* e *Ae. Hensilii*,<sup>36,38,48,51,53</sup> sendo esta última a espécie mais frequente no surto ocorrido em Yap.<sup>3</sup> Por muito tempo, acreditou-se que a única forma de transmissão do vírus fosse a picada de mosquitos do gênero *Aedes*;<sup>2,23,29,38,53</sup> em 2008, entretanto, dois pesquisadores infectaram-se no Senegal e um deles transmitiu o ZIKV à esposa, possivelmente por relação sexual.<sup>54</sup> Outros estudos corroboraram essa hipótese ao indicarem a possibilidade da transmissão por essa via.<sup>55,56</sup>

### Década de 2010

A década de 2010 foi marcada por descobertas importantes, como a possibilidade de transmissão vertical do ZIKV e de manifestações clínicas cuja associação à infecção eram inéditas, como anormalidades congênitas<sup>17,57,58</sup> e a síndrome de Guillain-Barré.<sup>5,15,16</sup>

Naquele período, o vírus provocou uma nova epidemia, que atingiu parcela considerável da população da Polinésia Francesa a partir de 2013, com um total aproximado de 30 mil pessoas infectadas<sup>5,6,59</sup> e 42 pacientes acometidos pela síndrome de Guillain-Barré.<sup>15,16</sup> Essa epidemia foi consequência de uma nova cepa, surgida no mesmo ano, geneticamente relacionada às cepas isoladas em Yap no ano de 2007 e no Camboja em 2010.<sup>4,6</sup> É provável que sua magnitude seja resultado de uma população com níveis baixos de imunidade, da alta densidade de vetores<sup>59</sup> e de mutações genéticas, nas quais aminoácidos importantes foram modificados, aumentando a transmissibilidade do vírus pelo vetor *Aedes aegypti*.<sup>60</sup>

O ZIKV continuou sua expansão por outras ilhas do Oceano Pacífico<sup>4,5,59,61-64</sup> e pelo Sudeste Asiático,<sup>65-72</sup> até ser identificado nas Américas em maio de 2015.<sup>73-75</sup> Entre 2015 e 2016, a soroprevalência apresentada no Brasil foi de 63% (Tabela 1).

Os marcos da expansão da circulação do vírus são apresentados na Figura 1A e sua expansão geográfica na Figura 3, destacados por períodos para evidenciar sua rapidez e abrangência.

Continente/ região/ano	País ou território	Tipo de teste utilizado	Continente/ região/ano	País ou território	Tipo de teste utilizado
<b>Década de 1940</b>			<b>Década de 1970</b>		
África			África		
1947	Uganda <sup>22</sup>	IV	1972	Serra Leoa <sup>132</sup>	HI
1948	Uganda <sup>23</sup>	IV	1970-1972	Nigéria <sup>53,128,133,134</sup>	NT, FC, HI
<b>Década de 1950</b>			Ásia		
África			1971-1972	Angola <sup>135</sup>	HI
1951	Nigéria <sup>25</sup>	TPR	1972 e 1975	Senegal <sup>46</sup>	HI
1952	Uganda <sup>26</sup>	NT	1976	Sudão <sup>136</sup>	NT, HI
1952	Tanzânia <sup>26</sup>	NT	1979	República Centro-Africana <sup>137</sup>	HI
1953	Nigéria <sup>28</sup>	NT	<b>Ásia</b>		
1954	Chade <sup>31</sup>	NT	1970-1979	Indonésia <sup>129,130</sup>	HI
1954	Congo <sup>31</sup>	NT	1970-1979	Paquistão <sup>131</sup>	FC
1954	Egito <sup>27</sup>	NT	<b>Década de 1980</b>		
1955	Nigéria <sup>25</sup>	TPR	África		
1957	Moçambique <sup>30</sup>	NT	1980	Nigéria <sup>138</sup>	HI
1958	Uganda <sup>29</sup>	IV	1984	Uganda <sup>139</sup>	HI
<b>Década de 1960</b>			1988	Senegal <sup>47</sup>	ELISA
África			Ásia		
1960	Angola <sup>41</sup>	HI	1980-1983	Indonésia <sup>129,130</sup>	HI
1961-1962	República Centro-Africana <sup>42</sup>	HI	1980-1983	Paquistão <sup>131</sup>	FC
1961-1964	Etiópia <sup>49</sup>	HI	<b>Década de 1990</b>		
1962	Senegal <sup>44</sup>	HI	África		
1963-1964	República Centro-Africana <sup>125</sup>	HI	1990-1991	Senegal <sup>47</sup>	ELISA
1963-1964	Burkina Faso <sup>40</sup>	HI	1991-1992	Djibouti <sup>40</sup>	ELISA
1963-1965	Costa do Marfim <sup>126</sup>	HI	1999	Costa do Marfim <sup>48</sup>	ELISA
1963-1965	Guiné-Bissau <sup>45</sup>	HI	Ásia		
1964-1966	Togo <sup>40</sup>	HI	1996-1997	Malásia <sup>141</sup>	NT
1964-1966	Camarões <sup>43</sup>	HI	<b>Década de 2000</b>		
1964-1967	Mali <sup>40</sup>	HI	Oceania		
1965	Níger <sup>40</sup>	HI	2007	Ilha de Yap, Micronésia <sup>3</sup>	ELISA, RT-PCR
1967	Libéria <sup>40</sup>	HI	África		
1967	Benin <sup>40</sup>	HI	2008	Senegal <sup>54</sup>	NT, FC, HI
1967	Gabão <sup>40</sup>	HI	<b>Década de 2010</b>		
1966-1967	Uganda <sup>39</sup>	HI	Oceania		
1966-1967	Quênia <sup>50</sup>	HI	2013-2014	Ilha de Páscoa <sup>62</sup>	RT-PCR
1966-1967	Somália <sup>39</sup>	HI	2013-2014	Ilhas Cook <sup>63</sup>	ELISA, RT-PCR
1966-1967	Marrocos <sup>40</sup>	HI	2013-2014	Nova Caledônia <sup>64</sup>	RT-PCR
1967-1969	Uganda <sup>39</sup>	HI	2011-2014	Polinésia Francesa <sup>4,5,59</sup>	ELISA
1968	Quênia <sup>127</sup>	HI	2015	Fiji <sup>61</sup>	RT-PCR
1969	Nigéria <sup>128</sup>	NT	2015	Samoa <sup>61</sup>	RT-PCR
Ásia			África		
1969	Malásia <sup>38</sup>	IV	2010	Camarões <sup>142</sup>	FC, HI
1969-1983	Indonésia <sup>129,130</sup>	HI	2014	Zâmbia <sup>143,144</sup>	ELISA
1969-1983	Paquistão <sup>131</sup>	FC	2015	Cabo Verde <sup>145</sup>	ELISA, RT-PCR

Legenda:  
 NT: teste de neutralização viral para detecção de anticorpos.  
 ELISA: ensaio imunoenzimático.  
 TC: teste de fixação de complemento.  
 HI: teste de inibição da hemaglutinação.  
 TPR: teste de proteção intracerebral em ratos.  
 IV: isolamento viral.  
 PCR: reação em cadeia de polimerase.  
 RT-PCR: reação de transcriptase reversa seguida de reação em cadeia de polimerase.

**Figura 2 – Países ou territórios que registraram a circulação do vírus Zika entre os anos de 1947 e 2018, listados por continente e década de ocorrência**

Continua

Continente/ região/ano	País ou território	Tipo de teste utilizado	Continente/ região/ano	País ou território	Tipo de teste utilizado
<b>Década de 2010</b>			<b>Década de 2010</b>		
<b>Ásia</b>			<b>América do Norte</b>		
2010-2015	Camboja <sup>65</sup>	PCR	2016-2017	Belize <sup>21</sup>	
2010-2015	Indonésia <sup>66,67</sup>	RT-PCR, PCR	2016-2017	Bonaire, Santo Eustáquio e Saba <sup>21</sup>	
2010-2015	Malásia <sup>68</sup>	ELISA, PCR	2016-2017	Costa Rica <sup>21</sup>	
2010-2015	Filipinas <sup>69</sup>	ELISA, RT-PCR	2016-2017	Cuba <sup>21</sup>	
2010-2015	Maldivas <sup>70</sup>	RT-PCR	2016-2017	Granada <sup>21</sup>	
2012-2014	Tailândia <sup>71,72</sup>	RT-PCR	2016-2017	Guadalupe <sup>21,155</sup>	RT-PCR
<b>América do Norte</b>			2016-2017	Ilhas Cayman <sup>21</sup>	
2015-2017	México <sup>21,146</sup>	ELISA, RT-PCR	2016-2017	Ilhas Virgens (US) <sup>21</sup>	
2016-2017	Estados Unidos <sup>21,147</sup>	NT, ELISA, RT-PCR	2016	Ilhas Virgens (UK) <sup>21</sup>	
<b>América Central e Caribe</b>			2016-2017	Jamaica <sup>21</sup>	
2014-2016	Haiti <sup>21,148</sup>	RT-PCR	2016-2017	Nicarágua <sup>21,156</sup>	RT-PCR
2015-2016	Guiana <sup>21</sup>		2016-2017	República Dominicana <sup>21,157</sup>	ELISA, RT-PCR
2015-2016	Martinica <sup>21,149</sup>	RT-PCR	2016-2017	San Martin <sup>21</sup>	
2015-2017	Barbados <sup>21,150</sup>	RT-PCR	2016-2017	San Martin (parte holandesa) <sup>21</sup>	
2015-2017	Curaçao <sup>21</sup>		2016	Santa Lúcia <sup>21</sup>	
2015-2017	El Salvador <sup>21</sup>		2016	São Bartolomeu <sup>21</sup>	
2015-2017	Guatemala <sup>21</sup>		2016-2017	São Cristóvão e Nevis <sup>21</sup>	
2015-2017	Panamá <sup>21,151</sup>	ELISA, RT-PCR	2016	São Vicente e Granadinas <sup>21</sup>	
2015-2017	Guiana Francesa <sup>21</sup>		2016-2017	Trindade e Tobago <sup>21</sup>	
2015-2017	Honduras <sup>21</sup>	ELISA, RT-PCR	2016-2017	Ilhas Turcas e Caicos <sup>21</sup>	
2015-2017	Porto Rico <sup>21,152</sup>	ELISA, RT-PCR	<b>América do Sul</b>		
2015-2017	Suriname <sup>21,153</sup>	RT-PCR	2015-2017	Brasil <sup>21,73-75</sup>	RT-PCR
2016	Antígua e Barbuda <sup>21</sup>		2015-2017	Colômbia <sup>21,158</sup>	RT-PCR
2016	Dominica <sup>21,154</sup>	RT-PCR	2015-2017	Venezuela <sup>52,106</sup>	RT-PCR
2016	Guiné-Bissau <sup>21</sup>		2016-2017	Argentina <sup>21</sup>	
2016	Montserrat <sup>21</sup>		2016	Bolívia <sup>21,159</sup>	NT, ELISA
2016-2017	Anguila <sup>21</sup>		2016-2017	Equador <sup>21,160</sup>	RT-PCR
2016-2017	Aruba <sup>21</sup>		2015-2017	Paraguai <sup>21</sup>	
2016	Bahamas <sup>21</sup>		2016-2017	Peru <sup>21,161</sup>	RT-PCR

Legenda:  
 NT: teste de neutralização viral para detecção de anticorpos.  
 ELISA: ensaio imunoenzimático.  
 TC: teste de fixação de complemento.  
 HI: teste de inibição da hemaglutinação.  
 TPR: teste de proteção intracerebral em ratos.  
 IV: isolamento viral.  
 PCR: reação em cadeia de polimerase.  
 RT-PCR: reação de transcriptase reversa seguida de reação em cadeia de polimerase.

**Figura 2 – Países ou territórios que registraram a circulação do vírus Zika entre os anos de 1947 e 2018, listados por continente e década de ocorrência**

Os testes de soroprevalência utilizados nos diversos estudos consultados diferem quanto à metodologia utilizada para o diagnóstico laboratorial e, portanto, apresentam diferentes níveis de sensibilidade e especificidade,<sup>76,77</sup> comprometendo a comparabilidade dos resultados da aplicação de métodos distintos.

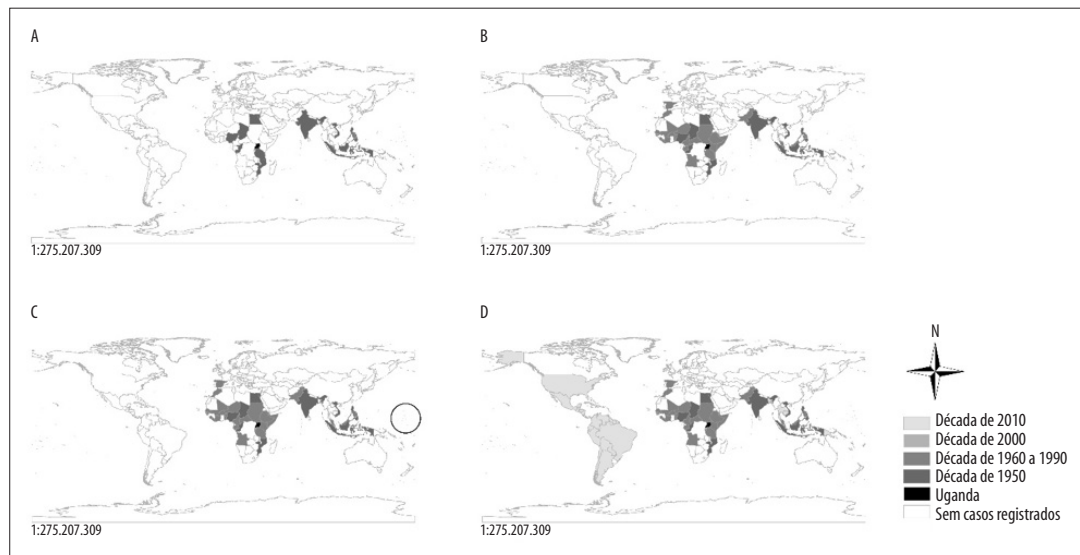
O teste mais utilizado foi a RT-PCR, empregada em 31 estudos, seguida pelo teste de hemaglutinação (HI), presente em 24 estudos, ELISA em 17 estudos, NT em 13 e teste de fixação de complemento (FC) em quatro.

Alguns estudos utilizaram mais de um método de diagnóstico. A reação cruzada entre os anticorpos do ZIKV e de outros flavivírus também pode ter comprometido a correta estimativa da prevalência da infecção.<sup>78,79</sup>

### O ZIKV nas Américas

Os primeiros estudos genéticos da cepa causadora da epidemia do ZIKV no continente americano sugerem que ela tenha se originado de uma única linhagem genotípica asiática, introduzida no Brasil





Notas:  
 A) Países ou territórios com registro da circulação do vírus Zika até a década de 1950.  
 B) Países ou territórios com registro da circulação do vírus Zika durante as décadas de 1960, 1970, 1980 e 1990.  
 C) Países ou territórios com registro de circulação do vírus Zika na década de 2000; no círculo destacado, encontram-se ilhas do Pacífico.  
 D) Todos os países e territórios com registro da presença do vírus Zika entre 2010 e janeiro de 2018.

**Figura 3 – Expansão geográfica e temporal do vírus Zika**

entre o fim de 2013 e o início de 2014, proveniente da Polinésia Francesa.<sup>6,80-83</sup> Quatro hipóteses foram levantadas a respeito da introdução do vírus no país. Em um primeiro momento, acreditou-se que ela teria acontecido em 2014, durante a Copa do Mundo de Futebol,<sup>74</sup> apesar de não haver países do Pacífico entre as seleções participantes. Uma segunda possibilidade foi a de que a introdução teria ocorrido por ocasião do Campeonato Mundial de Canoagem em agosto de 2014, no Rio de Janeiro, onde participaram equipes de quatro países do Pacífico com casos registrados de Zika: Polinésia Francesa, Nova Caledônia, Ilhas Cook e Ilha de Páscoa.<sup>84</sup> Contudo, a hipótese da entrada do vírus pelo Rio de Janeiro não ajuda a explicar os porquês de a região Nordeste concentrar uma quantidade tão superior de casos. A terceira hipótese sustentou que a introdução se dera um ano antes, entre julho e agosto de 2013, quando se realizava a Copa das Confederações.<sup>81</sup> Segundo a quarta e última hipótese, o vírus teria circulado pela Oceania e pela Ilha de Páscoa, disseminando-se para a América Central e Caribe até chegar ao Brasil no final do mesmo ano.<sup>85</sup> Os casos estudados tinham como único ancestral uma cepa do Haiti, uma indicação da introdução do ZIKV no Brasil por imigrantes ou militares brasileiros que haviam regressado do país caribenho. No entanto, es-

tudos recentes indicam uma rota contrária percorrida pelo vírus, do Brasil para a América Central, à qual adentraria por Honduras, entre os meses de julho e setembro de 2014.<sup>86</sup> A análise filogeográfica estimou que o vírus tenha chegado ao país vindo do Brasil e, posteriormente, se expandido à Guatemala, Nicarágua e sul do México, até o início de 2015. Outro estudo corrobora a hipótese de a introdução na América do Sul preceder a da América Central, possivelmente na primeira metade de 2013.<sup>60</sup>

Em outubro de 2014, alguns municípios dos estados do Rio Grande do Norte, Paraíba e Maranhão notificaram casos suspeitos de doença viral, com presença de exantema, febre baixa, prurido e dor articular, sintomas não enquadrados nas definições de caso suspeito de outras doenças exantemáticas, a exemplo do sarampo e da dengue. Logo, outros seis estados notificaram casos de síndrome exantemática, entre outubro de 2014 e março de 2015.<sup>75</sup> A circulação intensa e concomitante de outros flavivírus, aliada à apresentação clínica semelhante, à baixa especificidade dos testes diagnósticos ELISA para a dengue<sup>76</sup> e ao fato de a presença do patógeno no país ainda ser ignorada, não indicavam o ZIKV como principal suspeito.

Em março de 2015, amostras provenientes do Rio Grande do Norte e da Bahia apresentaram resultados

**Tabela 1 – Soroprevalência do vírus Zika em humanos de acordo com o país atingido e o período da infecção, 1947-2016**

Período	País/referência	Tipo de teste utilizado	Nº de casos	Total	Soroprevalência (%)
1947-1984 <sup>a</sup>	Uganda <sup>23,26,39,127,139</sup>	MPT, NT, HI	56	798	7
1947-1952	Tanzânia <sup>26</sup>	MPT	6	36	17
1951-1975 <sup>b</sup>	Nigéria <sup>25,28,40,53,128,132,138</sup>	NT,MPT,HI	1.090	3.018	36
1952	Índia <sup>27</sup>	NT	33	196	17
1953	Filipinas <sup>34</sup>	NT	19	53	36
1953, 1954	Malásia <sup>27,33</sup>	NT	90	179	50
1954	Tailândia <sup>33</sup>	NT	8	50	16
1954	Vietnã <sup>33</sup>	NT	2	50	4
1954	Egito <sup>27</sup>	NT	1	180	1
1957	Moçambique <sup>30</sup>	NT	10	149	7
1960-1972 <sup>c</sup>	Angola <sup>41,135</sup>	HI	202	5.082	4
1961-1979 <sup>d</sup>	República Centro-Africana <sup>42,125</sup>	HI	186	1.177	16
1961-1964	Etiópia <sup>49</sup>	HI	48	1.316	4
1962-1990 <sup>e</sup>	Senegal <sup>44,46,47</sup>	HI, ELISA	203	1.292	16
1963,1964	Burkina Faso <sup>40</sup>	HI	1.005	1.896	53
1963-1999 <sup>f</sup>	Costa do Marfim <sup>48,126</sup>	HI, ELISA	393	906	43
1964,1965	Guiné-Bissau <sup>45</sup>	HI	122	1.054	12
1964-1966	Togo <sup>40</sup>	HI	401	1.294	31
1964-2010 <sup>g</sup>	Camarões <sup>43,142</sup>	HI, FC	626	3.714	17
1964-1967	Mali <sup>40</sup>	HI	1.232	2.369	52
1965	Níger <sup>40</sup>	HI	55	308	18
1966	Somália <sup>39</sup>	HI	3	242	1
1966-1968	Quênia <sup>50,127</sup>	HI	509	3.134	16
1967	Benin <sup>40</sup>	HI	108	244	44
1967	Gabão <sup>40</sup>	HI	50	717	7
1972	Serra Leoa <sup>132</sup>	HI	62	899	7
1983	Paquistão <sup>131</sup>	FC	1	43	2
1983	Indonésia <sup>129,130</sup>	HI	9	71	13
2007	Ilha de Yap, Micronésia <sup>3</sup>	ELISA	414	557	74
2011-2013 <sup>h</sup>	Polinésia Francesa <sup>59</sup>	ELISA	319	1.069	30
2014	Zâmbia <sup>144</sup>	ELISA	217	3.625	6
2015-2016	Brasil <sup>123</sup>	ELISA, PRNT	401	633	63

a) 1947-1952, 1966, 1967, 1984.

b) 1951-1952, 1955, 1965, 1966, 1967, 1969-1971, 1971-1975, 1972.

c) 1960, 1971, 1972.

d) 1961, 1962, 1963, 1964, 1979.

e) 1962, 1988, 1990.

f) 1963-1965, 1999.

g) 1964-1966, 2010.

h) 2011-2013, 2014.

Legenda:

NT: teste de neutralização viral para detecção de anticorpos.

ELISA: ensaio imunoenzimático.

FC: teste de fixação de complemento.

HI: teste de inibição da hemaglutinação.

TPR: teste de proteção intracerebral em ratos.



positivos para o vírus, confirmados por RT-PCR.<sup>73,74</sup> Sua disseminação alcançou mais além das fronteiras do Brasil. Até o final de 2015, dez países das Américas Central e do Sul já haviam registrado casos autóctones,<sup>87</sup> número que aumentou rapidamente para 48 ao final do ano seguinte<sup>88,89</sup> (Figura 2 e Figura 3D). Apenas Canadá e Bermudas, ambos localizados na América do Norte, e Chile e Uruguai, estes na América do Sul, não apresentaram casos autóctones. A Figura 4 demonstra a expansão geográfica e temporal da circulação do ZIKV nas Américas, desde seu primeiro registro no continente até o ano de 2017.

O Brasil foi o país que apresentou o maior número de infecções pelo ZIKV, com um total de 137.288 casos confirmados entre 2015 e janeiro de 2018, seguido por Porto Rico e México, com 40.562 e 11.805 confirmações respectivamente.<sup>21</sup> Houve uma redução de mais de 95% no número total de casos, em comparação aos registros do ano anterior, de forma que em 18 de novembro de 2016, a OMS deixou de considerar o vírus como uma Emergência de Saúde Pública de Importância Internacional.<sup>90</sup> Em maio de 2017, foi a vez do Ministério da Saúde declarar o fim da emergência.<sup>91</sup>

No primeiro semestre de 2015, foi observada mudança no padrão de ocorrência da síndrome de Guillain-Barré em dois estados da região Nordeste, Pernambuco e Bahia: no primeiro, o número de casos triplicou em comparação ao ano anterior, com pico no mês de abril, enquanto a Bahia registrou pico de ocorrência da síndrome entre os meses de junho e julho.<sup>92,93</sup> No mesmo período, quatro pacientes submetidos a transplantes de órgãos sólidos foram infectados pelo ZIKV, diagnosticados por RT-PCR entre junho de 2015 e janeiro de 2016.<sup>94</sup> Em outubro do mesmo ano, foi detectada uma mudança no padrão epidemiológico de ocorrência da microcefalia, quando as autoridades sanitárias pernambucanas informaram o Ministério da Saúde sobre um aumento significativo no número de casos.<sup>95</sup> No final de novembro de 2015, o Instituto Evandro Chagas do Pará, órgão vinculado à Secretaria de Vigilância em Saúde do Ministério da Saúde (IEC/SVS/MS), enviou o resultado de exames realizados em um bebê com microcefalia: presença do ZIKV em sangue e tecidos, o que fez o Ministério da Saúde confirmar sua relação com a microcefalia.<sup>11</sup>

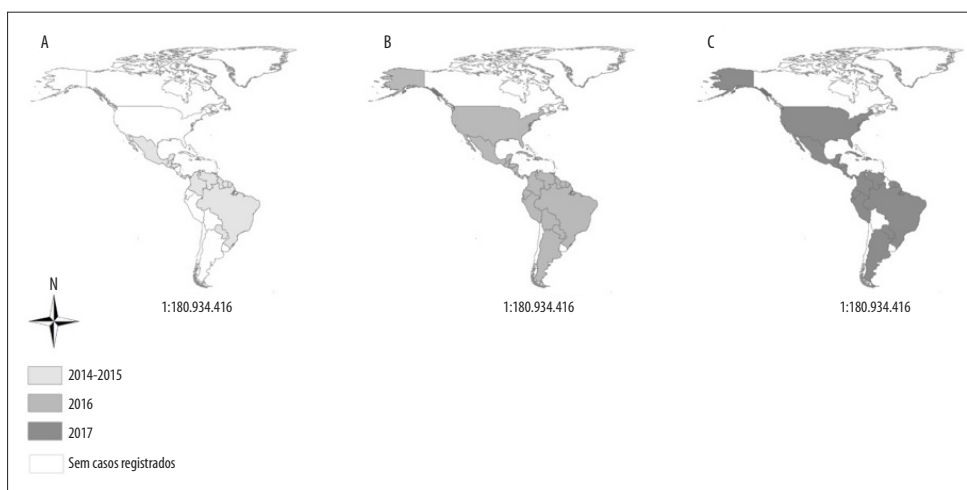
Até o final de 2016,<sup>22</sup> países já haviam registrado casos da síndrome congênita associada à infecção pelo vírus: um total de 2.525 notificações, das quais

2.289 (90%) no Brasil.<sup>96</sup> Até dezembro de 2017, as 27 Unidades da Federação (UFs) registraram, juntas, 3.071 casos de microcefalia, dos quais 2.004 (65%) na região Nordeste.<sup>97</sup> Esse quantitativo viu-se reduzido, de forma significativa, para 123 novos casos entre janeiro e maio de 2018. Afinal, foram totalizados 3.194 registros possivelmente associados à infecção pelo ZIKV desde o início de sua contabilização em 2015.<sup>98</sup> O vírus, causador dessa pandemia, havia se tornado potencial ameaça à Saúde Pública devido a sua associação a complicações neurológicas e malformações congênitas, amplamente documentadas.<sup>7,8,12,18,19</sup>

As epidemias provocadas pelo vírus trouxeram à tona um amplo espectro de manifestações clínicas; todavia, não é possível conhecer a magnitude das complicações relacionadas à infecção, possivelmente maior que as apresentadas até o momento. Pouco se sabe de questões como a gravidade da apresentação clínica da infecção pelo ZIKV ou sua carga viral, e sua influência no espectro clínico observado em diferentes lugares e populações.<sup>99</sup>

Um estudo descritivo<sup>100</sup> avaliou 1.950 casos confirmados de microcefalia, dos quais 1.373 na região Nordeste, a partir de dados secundários obtidos do Sistema de Informação de Agravos de Notificação (Sinan) referentes ao período entre 1º de janeiro de 2015 a 12 de novembro de 2016. Seus resultados revelaram duas ondas de infecção pelo vírus: na primeira onda, em 2015, houve um pico mensal de ocorrência de microcefalia estimado em 50 casos por 10 mil nascidos vivos, a maior parte deles (70% do total) residentes na região Nordeste; na segunda onda, a ocorrência foi bem menor, com picos mensais estimados variando de 3 a 15 casos por cada 10 mil nascidos vivos. O número de casos de microcefalia relacionados à infecção após ambos os surtos, ou ondas, apresentou variação temporal, de acordo com a região do país; entretanto, as razões para essas diferenças ainda carecem de esclarecimentos.

Uma possível explicação para o resultado dessas estimativas é o fato de, durante a segunda onda de infecção, já existirem fundadas suspeitas da relação entre a infecção pelo ZIKV e os casos de microcefalia observados, o que levou o governo a divulgar campanhas com o propósito de informar a população. Gestantes passaram a adotar medidas preventivas, para evitar contato com o vetor, a exemplo do uso de repelentes, telas de proteção nas casas e até mesmo o adiamento de gravidez desejada.<sup>100</sup>



Notas:

A) Países ou territórios com registro de circulação do vírus Zika entre os anos de 2014 e 2015.

B) Países ou territórios com registro de circulação do vírus Zika no ano de 2016.

C) Países ou territórios com registro de circulação do vírus Zika em 2017.

**Figura 4 – Expansão geográfica e temporal do vírus Zika nas Américas, 2015- 2017**

Pouco se sabe de variações genéticas entre as linhagens do vírus e sua capacidade de interferir na patogenicidade do ZIKV.<sup>101</sup> Um estudo experimental, que utilizou trofoblastos derivados de células-tronco embrionárias humanas, mostrou diferenças entre as linhagens africana e asiática quanto a seu comportamento na placenta. Foi verificada a ocorrência de lise celular – processo pelo qual a célula é destruída ou dissolvida pela ruptura da membrana plasmática – apenas nas infecções pelo vírus da linhagem africana; porém, não foram identificadas diferenças quanto às taxas de replicação viral entre as infecções causadas pelas duas cepas. Essa característica permite inferir que uma infecção por uma cepa africana no início da gravidez, provavelmente, resultaria em aborto ao invés de malformações congênitas.<sup>102</sup>

É possível que o potencial patogênico do ZIKV dependa de variações genéticas individuais, conforme indicam evidências de um trabalho experimental comparativo de três pares de gêmeos dizigóticos, em que apenas um deles foi diagnosticado com a síndrome congênita do ZIKV. Foi verificado que, após infectar os tecidos neurais, o vírus causou retardo no crescimento das células dos gêmeos com a síndrome e aumentou a replicação viral. Os resultados das análises de transcriptoma mostraram uma diferença significativa no nível de uma proteína inibidora de mTOR, DDIT4L, entre os gêmeos com e sem a síndrome. Os resul-

tados encontrados sugerem a existência de relação entre a disposição genética individual e o aumento da sinalização de mTOR e, como as vias de sinalização da mTOR são críticas para a depuração viral mediada por autofagia, as infecções pelo ZIKV são intensificadas nessas pessoas.<sup>103</sup>

## Discussão

Os fatores que levaram à ampla e rápida emergência, disseminação e aparente aumento da patogenicidade do ZIKV no Pacífico e nas Américas ainda não foram totalmente compreendidos. É possível que haja vários mecanismos atuantes, entre os quais mutações virais que aumentariam a transmissão de humanos para mosquitos, modulando a resposta imune do hospedeiro.<sup>104-107</sup> Outro fator carente de explicação é a ausência de grandes epidemias na África e na Ásia. O fato foi hipotetizado como possível reflexo de níveis mais altos de imunidade conferida por proteção cruzada contra outros flavivírus relacionados ao ZIKV,<sup>104</sup> ou então, que as epidemias, existentes de fato, tenham sido associadas à dengue devido à semelhança clínica de ambas as viroses e à reatividade cruzada de seus anticorpos.<sup>37,108</sup> Outro estudo corrobora a hipótese de não terem ocorrido grandes surtos na África porque o *Aedes aegypti* de origem africana seria menos suscetível às cepas do vírus que o de origem não africana.

Ao mesmo tempo, tal característica não ajudou a esclarecer a razão da não existência de grandes surtos na Ásia, ao contrário das Américas, cujas populações tinham níveis semelhantes de susceptibilidade.<sup>109</sup>

A intensidade da disseminação, a viremia e os sintomas clínicos causados pelo ZIKV nas Américas, incluindo a microcefalia, poderiam se intensificar pela imunidade contra o vírus da dengue existente em regiões endêmicas.<sup>110</sup> Contudo, um estudo de coorte pediátrica, conduzido na Nicarágua entre janeiro de 2016 e fevereiro de 2017, acompanhou 3.700 crianças de 2 a 14 anos e concluiu que pode ocorrer o contrário: uma redução nos sintomas da infecção por ZIKV devido à imunização prévia pelo vírus da dengue.<sup>111</sup> Esta última hipótese é corroborada por uma pesquisa – um experimento com camundongos – que demonstrou o efeito da infecção por dengue nas células T CD8+ ao garantir proteção cruzada contra o ZIKV durante a gravidez.<sup>112</sup> Outro fator capaz de ter intensificado a disseminação foi uma simples alteração genética na poliproteína do vírus, acontecida antes do surto de 2013, suficiente para aumentar de forma permanente sua infectabilidade em células neurais humanas.<sup>105</sup> Este fato ajudaria a explicar o porquê de os casos de microcefalia terem sido tão numerosos na América quando comparados a outros continentes.

Mais aspectos a serem considerados estão relacionados à susceptibilidade do *Aedes aegypti* e do *Aedes albopictus*, bem como das cepas do ZIKV, devido a diferenças genéticas que influenciam os níveis de resposta dos vetores à infecção e à consequente transmissibilidade do vírus.<sup>113-120</sup> A cepa americana é mais facilmente transmitida que a cepa asiática, da qual deriva, hipótese confirmada pela análise de saliva do vetor: apenas a amostra que continha a cepa americana mantinha o vírus viável passados três dias da infecção, além de apresentar uma taxa de infecção superior em *Aedes aegypti*.<sup>121</sup>

O Nordeste brasileiro registrou o maior número de casos de Zika e de microcefalia. Alguns dos motivos apontados foram apresentados por um estudo de análise ecológica: a concomitância da circulação do vírus causador da febre Chikungunya, presente na região, poderia elevar o risco de transmissão de outras doenças infecciosas.<sup>122</sup> Outro estudo encontrou uma prevalência mais alta da infecção pelo ZIKV em estratos sociais mais pobres.<sup>123</sup> O fato de as primeiras notificações da infecção terem ocorrido na região Nor-

deste do país, aliado aos massivos alertas midiáticos subsequentes, ajudaram na adoção de medidas que, possivelmente, contiveram o aumento da disseminação do vírus por outras regiões. Poder-se-ia aplicar o mesmo raciocínio ao Brasil, onde foram registradas as primeiras infecções, e aos demais países da América Latina, que não apresentaram casos numerosos.

A epidemia do Brasil apresentou acentuado declínio nos registros de infecções a partir de 2017. A cessação teve como possível causa a alta soroprevalência da população, o que teria conferido imunidade contra o ZIKV.<sup>123,124</sup> Um estudo conduzido na Bahia, estado do Nordeste, avaliou 633 indivíduos mediante suas amostras de soro coletadas entre os anos de 2015 e 2016. Os resultados dessas análises mostraram um rápido aumento na soroprevalência da infecção pelo vírus na população, até atingir 63% em 2016.<sup>123</sup> É possível que as características populacionais e geográficas tenham influenciado diretamente a velocidade da propagação, e suas possíveis razões estariam nas variações de densidade de vetores, imunidade e mudanças nos hábitos de rotina, além da alta mobilidade populacional.<sup>100,120,123</sup>

O surto nas Américas cessou. Não obstante, um trabalho apoiado em modelo espacial estocástico indicou a possibilidade de surgimento de novas epidemias com intervalos de aproximados dez anos, tempo necessário para a renovação de parcela da população de forma a se tornar novamente susceptível.<sup>124</sup>

Em conclusão, a expansão da circulação do ZIKV verificada na última década foi a mais rápida e ampla já registrada, e teve, como possíveis fatores agravantes, mutações genéticas que potencializaram sua transmissibilidade, aliadas à favorabilidade das características populacionais e geográficas das regiões por onde o vírus circulou. Havia a expectativa de que ocorressem numerosos casos de microcefalia na maior parte dos países das Américas,<sup>99</sup> afinal não confirmada. De forma semelhante, permanecem não totalmente esclarecidos os motivos para o Brasil ter registrado uma quantidade tão superior de casos, na comparação com outros países da América Latina, assim como as razões de a região Nordeste ter concentrado a maior parcela das infecções registradas no país, provocando várias questões – sem resposta – acerca da expansão da circulação do vírus e sua patogenicidade. Outra limitação desta revisão de literatura remete às diferentes metodologias adotadas nos estudos consultados, dificultando a obtenção de valores precisos de soroprevalência. A

reatividade cruzada, causada por anticorpos contra outros flavivírus, foi um empecilho limitante da acurácia dos resultados apresentados.<sup>76</sup>

Mais pesquisas serão necessárias para suprir as lacunas de conhecimento sobre a patogênese do ZIKV e avaliar os riscos locais; estudos de soroprevalência, para identificar regiões vulneráveis à infecção, de forma a antever o potencial de futuras epidemias. Como benefício do trabalho em tela, as autoridades sanitárias teriam seus esforços mais bem direcionados, de modo a contribuir com o desenvolvimento de medidas efetivas de controle da infecção pelo vírus Zika.

Outrossim, deve-se estimular o desenvolvimento de vacinas, de modo a se interromper a cadeia de transmissão e evitar futuros surtos e epidemias.

## Referências

1. Faye O, Freire CCM, Iamarino A, Faye O, Oliveira JVC, Diallo M, et al. Molecular evolution of Zika Virus during its emergence in the 20 th century. *PLOS Negl Trop Dis* [Internet]. 2014 Jan [citado 2019 May 8]; 8(1):e2636. Disponível em: <https://journals.plos.org/plosntds/article?id=10.1371/journal.pntd.0002636>. doi: 10.1371/journal.pntd.0002636
2. Lanciotti RS, Kosoy OL, Laven JJ, Velez JO, Lambert AJ, Johnson AJ, et al. Genetic and serologic properties of Zika virus associated with an epidemic, Yap State, Micronesia, 2007. *Emerg Infect Dis* [Internet]. 2008 Aug [citado 2019 May 8];14(8):1232-9. Disponível em: [https://wwwnc.cdc.gov/eid/article/14/8/08-0287\\_article](https://wwwnc.cdc.gov/eid/article/14/8/08-0287_article). doi: 10.3201/eid1408.080287
3. Duffy MR, Chen T-H, Hancock WT, Powers AM, Kool JL, Lanciotti RS, et al. Zika virus outbreak on Yap Island, Federated States of Micronesia. *New Engl J Med* [Internet]. 2009 Jun [citado 2019 May 8];360(24):2536-43. Disponível em: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa0805715>. doi: 10.1056/NEJMoa0805715
4. Musso D, Nilles EJ, Cao-Lormeau VM. Rapid spread of emerging Zika virus in the Pacific area. *Clin Microbiol Infect* [Internet]. 2014 Oct [citado 2019 May 8];20(10):O595-6. Disponível em: [https://www.clinicalmicrobiologyandinfection.com/article/S1198-743X\(14\)65391-X/fulltext](https://www.clinicalmicrobiologyandinfection.com/article/S1198-743X(14)65391-X/fulltext). doi: 10.1111/1469-0691.12707
5. Roth A, Mercier A, Lepers C, Hoy D, Duituturaga S, Benyon E, et al. Concurrent outbreaks of dengue, chikungunya and Zika virus infections – an unprecedented epidemic wave of mosquito-borne viruses in the Pacific 2012 – 2014. *Euro Surveill* [Internet]. 2014 Oct [citado 2019 May 8];19(41):pii:20929. Disponível em: <https://www.eurosurveillance.org/content/10.2807/1560-7917.ES2014.19.41.20929>
6. Cao-Lormeau VM, Roche C, Teissier A, Robin E, Berry AL, Mallet HP, et al. Zika virus, French Polynesia, South Pacific, 2013. *Emerg Infect Dis* [Internet]. 2014 Jun [citado 2019 May 8];20(6):1085-6. Disponível em: [https://wwwnc.cdc.gov/eid/article/20/6/14-0138\\_article](https://wwwnc.cdc.gov/eid/article/20/6/14-0138_article). doi: 10.3201/eid2006.140138
7. Martines RB, Bhatnagar J, Ramos AMO, Davi HOF, Iglezias AD, Kanamura CT, et al. Pathology of congenital Zika syndrome in Brazil: a case series. *Lancet* [Internet]. 2016 Aug [citado 2019 May 8];388(10047):898-904. Disponível em: [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(16\)30883-2/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(16)30883-2/fulltext). doi: 10.1016/S0140-6736(16)30883-2
8. Costello A, Dua T, Duran P, Gülmezoglu M, Oladapo OT, Perea W, et al. Defining the syndrome associated with congenital Zika virus infection. *Bull World Health Organ* [Internet]. 2016 Jun [citado 2019 May 8];94(6):406-406A. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4890216/>. doi: 10.2471/BLT.16.176990
9. Brasil. Ministério da Saúde. Portaria MS/GM no 1.813, de 11 de novembro de 2015. Declara Emergência em Saúde Pública de importância Nacional (ESPIN) por alteração do padrão de ocorrência [Internet]. *Diário Oficial da União, Brasília (DF)*, 2015 nov 12; Seção 1:51. Disponível em: [http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2015/prt1813\\_11\\_11\\_2015.html](http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2015/prt1813_11_11_2015.html)

## Agradecimentos

À Empresa Brasileira de Serviços Hospitalares (EBSERH), pelo apoio ao desenvolvimento do estudo.

## Contribuição dos autores

Netto EM, Sampaio GS, Brites C, Moreira-Soto A e Drexler JF participaram da concepção, planejamento do estudo, redação e revisão crítica do conteúdo do manuscrito. Sampaio GS e Miranda FL coletaram e analisaram os dados do estudo. Todos os autores aprovaram a versão a ser publicada e assumem responsabilidade por todos os aspectos do trabalho, incluindo a garantia de sua precisão e integridade.



10. Pan American Health Organization. World Health Organization. Epidemiological alert increase of microcephaly in the northeast of Brazil [Internet]. 2015 [citado 2019 May 8]. Disponível em: <https://www.paho.org/hq/dmdocuments/2015/2015-nov-17-cha-microcephaly-epi-alert.pdf>
11. Ministério da Saúde (BR). Ministério da Saúde confirma relação entre vírus Zika e microcefalia [Internet]. Brasília: Ministério da Saúde; 2015 [citado 2019 May 8]. Disponível em: <http://www.blog.saude.gov.br/index.php/combate-ao-aedes/50399-ministerio-da-saude-confirma-relacao-entre-virus-zika-e-microcefalia>
12. Pan American Health Organization. World Health Organization. Neurological syndrome, congenital malformations, and Zika virus infection. Implications for public health in the Americas [Internet]. 2015 [citado 2019 May 8]. Disponível em: [http://www.paho.org/hq/index.php?option=com\\_docman&task=doc\\_view&Itemid=270&gid=32405&lang=en](http://www.paho.org/hq/index.php?option=com_docman&task=doc_view&Itemid=270&gid=32405&lang=en)
13. World Health Organization. WHO Director-General summarizes the outcome of the Emergency Committee regarding clusters of microcephaly and Guillain-Barré syndrome [Internet]. Geneva: World Health Organization; 2016 [citado 2019 May 8]. Disponível em: <http://www.who.int/mediacentre/news/statements/2016/emergency-committee-zika-microcephaly/en/>
14. World Health Organization. WHO statement on the first meeting of the International Health Regulations (2005) (IHR (2005)) Emergency Committee on Zika virus and observed increase in neurological disorders and neonatal malformations [Internet]. Geneva: World Health Organization; 2016 [citado 2019 May 8]. Disponível em: <http://www.who.int/mediacentre/news/statements/2016/1st-emergency-committee-zika/en/>
15. Oehler E, Watrin L, Larre-Goffart P, Lastère S, Valour F, Baudouin L, et al. Zika virus infection complicated by Guillain-Barré syndrome – case report, French Polynesia, December 2013. *Euro Surveill* [Internet]. 2014 Mar [citado 2019 May 8];19(9):pii:20720. Disponível em: <https://www.eurosurveillance.org/content/10.2807/1560-7917.ES2014.19.9.20720>
16. Cao-lormeau VM, Blake A, Mons S, Lastere S, Roche C, Vanhomwegen J, et al. Guillain-Barré Syndrome outbreak caused by ZIKA virus infection in French Polynesia. *Lancet* [Internet]. 2016 Apr [citado 2019 May 8];387(10027):1531-9. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5444521/>. doi: 10.1016/S0140-6736(16)00562-6
17. Araújo TVB, Rodrigues LC, Ximenes RAA, Miranda Filho DB, Montarroyos UR, Melo APL, et al. Association between Zika virus infection and microcephaly in Brazil, January to May, 2016: preliminary report of a case-control study. *Lancet Infect Dis* [Internet]. 2016 Dec [citado 2019 May 8];16(12):1356-63. Disponível em: [https://www.thelancet.com/journals/laninf/article/PIIS1473-3099\(16\)30318-8/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/laninf/article/PIIS1473-3099(16)30318-8/fulltext). doi: 10.1016/S1473-3099(16)30318-8
18. Krauer F, Riesen M, Reveiz L, Oladapo OT, Porgo TV, Haefliger A, et al. Zika Virus infection as a cause of congenital brain abnormalities and Guillain – Barre Syndrome: systematic review. *PLoS Med* [Internet]. 2017 Jan [citado 2019 May 8];14(1):e1002203. Disponível em: <https://journals.plos.org/plosmedicine/article?id=10.1371/journal.pmed.1002203>. doi: 10.1371/journal.pmed.1002203
19. Rasmussen SA, Jamieson DJ, Honein MA, Petersen LR. Zika Virus and Birth defects – reviewing the evidence for causality. *N Engl J Med* [Internet]. 2016 May [citado 2019 May 8];374(20):1981-7. Disponível em: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMSr1604338>. doi: 10.1056/NEJMSr1604338
20. Ministério da Saúde (BR). Secretaria de Vigilância em Saúde. Informe epidemiológico no 57 – semana epidemiológica (SE) 52/2016 (25 a 31/12/2016) - monitoramento dos casos de microcefalia no Brasil [Internet]. Brasília: Ministério da Saúde; 2017 [citado 2019 maio 8]. Disponível em: [http://combateaes.saude.gov.br/images/pdf/Informe-Epidemiologico-n57-SE-52\\_2016-09jan2017.pdf](http://combateaes.saude.gov.br/images/pdf/Informe-Epidemiologico-n57-SE-52_2016-09jan2017.pdf)
21. Pan American Health Organization. World Health Organization. Zika suspected and confirmed cases reported by countries and territories in the Americas Cumulative cases, 2015-2017. Updated as of 04 January 2018 [Internet]. Washington, D.C.: Pan American Health Organization; 2017 [citado 2019 May 8]. Disponível em: [https://www.paho.org/hq/index.php?option=com\\_docman&view=download&alias=43296-zika-cumulative-cases-4-january-2018-296&category\\_slug=cumulative-cases-pdf-8865&Itemid=270&lang=en](https://www.paho.org/hq/index.php?option=com_docman&view=download&alias=43296-zika-cumulative-cases-4-january-2018-296&category_slug=cumulative-cases-pdf-8865&Itemid=270&lang=en)
22. Dick GW, Kitchen SF, Haddock AJ. Zika virus (I) isolations and serological specificity. *Trans R Soc Trop Med Hyg* [Internet]. 1952 Sep [citado 2019 May 8];46(5):509-20. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12995440>
23. Dick GW. Zika virus (II). Pathogenicity and physical properties. *Trans R Soc Trop Med Hyg* [Internet].

- 1952 Sep [citado 2019 May 8];46(5):521-34. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/0035920352900436>. doi: 10.1016/0035-9203(52)90043-6
24. Dick GW. Epidemiological notes on some viruses isolated in Uganda (Yellow fever, Rift Valley fever, Bwamba fever, West Nile, Mengo, Semliki forest, Bunyamwera, Ntaya, Uganda S and Zika viruses). *Trans R Soc Trop Med Hyg* [Internet]. 1953 Jan [citado 2019 May 8];47(1):13-48. Disponível em: <https://academic.oup.com/trstmh/article/47/1/13/1901421>. doi: 10.1016/0035-9203(53)90021-2
  25. Macnamara FN, Horn DW, Porterfield JS. Yellow fever and other arthropod-borne viruses. A consideration of two serological surveys made in South Western Nigeria. *Trans R Soc Trop Med Hyg* [Internet]. 1959 Mar [citado 2019 May 8];53(2):202-12. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/13647627>
  26. Smithburn KC. Neutralizing antibodies against certain recently isolated viruses in the sera of human beings residing in East Africa. *J Immunol* [Internet]. 1952 Aug [citado 2019 May 8];69(2):223-34. Disponível em: <http://www.jimmunol.org/content/69/2/223.long>
  27. Smithburn KC. Neutralizing antibodies against arthropod-borne viruses in the sera of long-time residents of Malaya and borneo. *Am J Hyg*. 1954 Mar;59(2):157-63.
  28. MacNamara FN. Zika virus: a report on three cases of human infection during an epidemic of jaundice in Nigeria. *Trans R Soc Trop Med Hyg* [Internet]. 1954 Mar [citado 2019 May 8];48(2):139-45. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/0035920354900061>. doi: 10.1016/0035-9203(54)90006-1
  29. Weinbren MP, Williaams MC. Zika virus: further isolations in the zka area, and some studies on the strains isolated. *Trans R Soc Trop Med Hyg*. 1958 May;52(3):263-8.
  30. Kokernot RH, Smithburn KC, Gandara AF, Mcintosh BM, Heymann CS. Neutralization tests with sera from individuals residing in Mozambique against specific viruses isolated in Africa, transmitted by arthropods. *An Inst Med Trop (Lisb)*. 1960 Jan-Jun;17:201-30.
  31. Pellissier A. Serological investigation on the incidence of neurotropic viruses in French Equatorial Africa. *Bull Soc Pathol Exot Fil*. 1954;47(2):223-27.
  32. Smithburn KC, Kerr, JA, Gatne PB. Neutralizing antibodies against certain viruses in the sera of residents of India. *J Immunol*. 1954 Apr;72(4):248-57.
  33. Pond WL. Arthropod-borne virus antibodies in sera from residents of South-East Asia. *Trans R Soc Trop Med Hyg* [Internet]. 1963 Sep [citado 2019 May 8];57(5):364-71. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/0035920363901007>. doi: 10.1016/0035-9203(63)90100-7
  34. Hammon WM, Schrack Jr WD, Sather GE. Serological survey for arthropod-borne virus infections in the Philippines. *Am J Trop Med Hyg* [Internet]. 1958 May [citado 2019 May 8];7(3):323-8. Disponível em: <http://www.ajtmh.org/content/journals/10.4269/ajtmh.1958.7.323>. doi: 10.4269/ajtmh.1958.7.323
  35. Regan RL, Brueckner AL. Comparison by electron microscopy of the Ntaya and Zika viruses. *Tex Rep Biol Med*. 1953;11(2):347-51.
  36. Boorman JPT, Porterfield JS. A simple technique for infection of mosquitoes with viruses transmission of Zika virus. *Trans R Soc Trop Med Hyg* [Internet]. 1956 Mar [citado 2019 May 8];50(3):238-42. Disponível em: <https://academic.oup.com/trstmh/article-abstract/50/3/238/1899150?redirectedFrom=fulltext>. doi: 10.1016/0035-9203(56)90029-3
  37. Haddow AD, Schuh AJ, Yasuda CY, Kasper MR, Heang V, Guzman H, et al. Genetic characterization of Zika Virus strains: geographic expansion of the Asian lineage. *PLoS Negl Trop Dis* [Internet]. 2012 [citado 2019 May 8];6(2):e1477. Disponível em: <https://journals.plos.org/plosntds/article?id=10.1371/journal.pntd.0001477>. doi: 10.1371/journal.pntd.0001477
  38. Marchette NJ, Garcia R, Rudnick A. Isolation of Zika virus from *Aedes aegypti* mosquitoes in Malaysia. *Am J Trop Med Hyg* [Internet]. 1969 May [citado 2019 May 8];18(3):411-5. Disponível em: <http://www.ajtmh.org/content/journals/10.4269/ajtmh.1969.18.411>. doi: 10.4269/ajtmh.1969.18.411
  39. Henderson BE, Metselaar D, Cahill K, Timms GL, Tukei PM, Williams MC. Yellow fever immunity surveys in northern Uganda and Kenya and Eastern Somalia, 1966-67. *Bull World Heal Organ* [Internet]. 1968 [citado 2019 May 8];38(2):229-37. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2554316/>
  40. Brès P. Données récentes apportées par les enquêtes sérologiques sur la prévalence des arbovirus en Afrique, avec référence spéciale à la fièvre jaune. *Bull World Heal Organ* [Internet]. 1970 [citado 2019 May 8];43(2):223-67. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2427644/>



41. Kokernot RH, Casaca VM, Weinbren MP, McIntosh BM. Survey for antibodies against arthropod-borne viruses in the sera of indigenous residents of Angola. *Trans R Soc Trop Med Hyg* [Internet]. 1965 Sep [citado 2019 May 8];59(5):563-70. Disponível em: <https://academic.oup.com/trstmh/article-abstract/59/5/563/1913859?redirectedFrom=fulltext>. doi: 10.1016/0035-9203(65)90159-8
42. Chippaux-Hyppolite C. Immunologic investigation on the frequency of arbovirus in man in the Central African Republic. Preliminary note. *Bull Soc Pathol Exot Filiales*. 1965 Sep-Oct;58(5):812-20.
43. Salaun JJ, Brottes H. Arboviruses in Cameroun: serologic investigation. *Bull World Health Organ* [Internet]. 1967 [Internet];37(3):343-61. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2554275/>
44. Bres P, Lacan A, Diop I, Michel R, Peretti P, Vidal C. Arboviruses in Senegal: serological survey. *Bull Soc Pathol Exot Fil*. 1963 May-Jun;56:384-402.
45. Pinto MR. Survey for antibodies to arboviruses in the sera of children in Portuguese Guinea. *Bull World Health Organ* [Internet]. 1967 [citado 2019 May 8];37(1):101-8. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2554218/>
46. Renaudet J, Jan C, Ridet J, Adam C, Robin Y. A serological survey of arboviruses in the human population of Senegal. *Bull Soc Pathol Exot Filiales*. 1978 Mar-Apr;71(2):131-40.
47. Monlun E, Zeller H, Le Guenno B, Traoré-Lamizana M, Hervy JP, Adam E, et al. Surveillance of the circulation of arbovirus of medical interest in the region of eastern Senegal. *Bull Soc Pathol Exot*. 1993;86(1):21-8.
48. Akoua-Koffi C, Diarrassouba S, Béné VB, Ngbichi JM, Bozoua T, Bosson A, et al. Investigation autour d'un cas mortel de fièvre jaune en Côte d'Ivoire en 1999. *Bull Soc Pathol Exot* [Internet]. 2001 Aug [citado 2019 May 8];94(3):227-30. Disponível em: <https://core.ac.uk/download/pdf/39846303.pdf>
49. Sérié C, Casals J, Panthier R, Brès P, Williams MC. Studies on yellow fever in Ethiopia. 2. Serological study of the human population. *Bull World Health Organ* [Internet]. 1968 [citado 2019 May 8];38(6):843-54. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2554526/>
50. Geser A, Henderson BE, Christensen S. A multipurpose serological survey in Kenya. *Bull World Health Organ* [Internet]. 1970 [citado 2019 May 8];43(4):539-52. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2427766/>
51. McCrae AW, Kirya BG. Yellow fever and Zika virus epizootics and enzootics in Uganda. *Trans R Soc Trop Med Hyg* [Internet]. 1982 [citado 2019 May 8];76(4):552-62. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/0035920382901614>. doi: 10.1016/0035-9203(82)90161-4
52. Haddow AJ, Williams MC, Woodall JP, Simpson DI, Goma LK. Twelve isolations of zika virus from aedes (stegomyia) africanus (theobald) taken in and above a uganda forest. *Bull World Health Organ* [Internet]. 1964 [citado 2019 May 8];31:57-69. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2555143/>
53. Fagbami AH. Zika virus infections in Nigeria: virological and seroepidemiological investigations in Oyo State. *J Hyg (Lond)* [Internet]. 1979 Oct [citado 2019 May 8];83(2):213-9. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2129900/>
54. Foy BD, Kobylinski KC, Foy JLC, Blitvich BJ, Travassos da Rosa A, Haddow AD, et al. Probable non-vector-borne transmission of Zika virus, Colorado, USA. *Emerg Infect Dis* [Internet]. 2011 May [citado 2019 May 8];17(5):880-2. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3321795/>. doi: 10.3201/eid1705.101939
55. Musso D, Roche C, Robin E, Nhan T, Teissier A, Cao-Lormeau VM. Potential sexual transmission of Zika virus. *Emerg Infect Dis* [Internet]. 2015 Feb [citado 2019 May 8];21(2):359-61. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4313657/>. doi: 10.3201/eid2102.141363
56. Frank C, Cadar D, Schlaphof A, Neddersen N, Günther S, Tappe D, et al. Sexual transmission of Zika virus in Germany, April 2016. *Euro Surveill* [Internet]. 2016 Jun [citado 2019 May 8];21(23). Disponível em: <https://www.eurosurveillance.org/content/10.2807/1560-7917.ES.2016.21.23.30252>. doi: 10.2807/1560-7917.ES.2016.21.23.30252
57. Driggers RW, Ho C-Y, Korhonen EM, Kuivanen S, Jääskeläinen AJ, Smura T, et al. Zika virus infection with prolonged maternal viremia and fetal brain abnormalities. *N Engl J Med* [Internet]. 2016 Jun [citado 2019 May 8];374(22):2142-51. Disponível em: [https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1601824?url\\_ver=Z39.88-2003&rfr\\_id=ori:rid:crossref.org&rfr\\_dat=cr\\_pub%3dwww.ncbi.nlm.nih.gov](https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1601824?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub%3dwww.ncbi.nlm.nih.gov). doi: 10.1056/NEJMoa1601824

58. Brasil P, Pereira JP, Moreira ME, Nogueira RMR, Damasceno L, Wakimoto M, et al. Zika virus infection in pregnant women in Rio de Janeiro. *N Engl J Med* [Internet]. 2016 Dec [citado 2019 May 8];375(24):2321-4. Disponível em: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1602412>. doi: 10.1056/NEJMoa1602412
59. Aubry M, Finke J, Teissier A, Roche C, Broult J, Paulous S, et al. Seroprevalence of arboviruses among blood donors in French Polynesia, 2011–2013. *Int J Infect Dis* [Internet]. 2015 Dec [citado 2019 May 8];41:11-2. Disponível em: [https://www.ijidonline.com/article/S1201-9712\(15\)00239-8/fulltext](https://www.ijidonline.com/article/S1201-9712(15)00239-8/fulltext). doi: 10.1016/j.ijid.2015.10.005
60. Pettersson JHO, Bohlin J, Dupont-Rouzeyrol M, Brynildsrud OB, Afsnes K, Cao-Lormeau VM, et al. Re-visiting the evolution, dispersal and epidemiology of Zika virus in Asia article. *Emerg Microbes Infect* [Internet]. 2018 May [citado 2019 May 8];7(1):79. Disponível em: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1038/s41426-018-0082-5>. doi: 10.1038/s41426-018-0082-5
61. Sun J, Fu T, Mao H, Wang Z, Pan J, Rutherford S, et al. A cluster of Zika virus infection in a Chinese tour group returning from Fiji and Samoa. *Sci Rep* [Internet]. 2017 Mar [citado 2019 May 8];7:43527. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5361211/>. doi: 10.1038/srep43527
62. Tognarelli J, Ulloa S, Villagra E, Lagos J, Aguayo C, Fasce R, et al. A report on the outbreak of Zika virus on Easter Island, South Pacific, 2014. *Arch Virol* [Internet]. 2016 Mar [citado 2019 May 8];161(3):665-8. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1007%2Fs00705-015-2695-5>. doi: 10.1007/s00705-015-2695-5
63. Pyke AT, Daly MT, Cameron JN, Moore PR, Taylor CT, Humphreys JL, et al. Imported Zika virus infection from the cook islands into Australia , 2014. *PLoS Curr* [Internet]. 2014 Jun [citado 2019 May 8]; 2014;6:pii. Disponível em: <http://currents.plos.org/outbreaks/index.html%3Fp=38348.html>
64. Dupont-Rouzeyrol M, O'Connor O, Calvez E, Daures M, John M, Grangeon J, et al. Co-infection with Zika and dengue viruses in 2 patients, New Caledonia, 2014. *Emerg Infect Dis* [Internet]. 2015 Feb [citado 2019 May 8];21(2):381-2. Disponível em: [https://wwwnc.cdc.gov/eid/article/21/2/14-1553\\_article](https://wwwnc.cdc.gov/eid/article/21/2/14-1553_article). doi: 10.3201/eid2102.141553
65. Heang V, Yasuda CY, Sovann L, Haddow AD, Travassos da Rosa AP, Tesh RB, et al. Zika virus infection, Cambodia, 2010. *Emerg Infect Dis* [Internet]. 2012 Feb [citado 2019 May 8];18(2):349-51. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3310457/>. doi: 10.3201/eid1802.111224
66. Kwong JC, Druce JD, Leder K. Case report : Zika virus infection acquired during brief travel to Indonesia. *Am J Trop Med Hyg* [Internet]. 2013 Sep [citado 2019 May 8];89(3):516-7. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3771291/>. doi: 10.4269/ajtmh.13-0029
67. Perkasa A, Yudhaputri E, Haryanto S, Yohan B, Myint KS, Ledermann JP, et al. Isolation of Zika virus from febrile patient, Indonesia fatal. *Emerg Infect Dis* [Internet]. 2016 May [citado 2019 May 8];22(5):924-5. Disponível em: [https://wwwnc.cdc.gov/eid/article/22/5/15-1915\\_article](https://wwwnc.cdc.gov/eid/article/22/5/15-1915_article). doi: 10.3201/eid2205.151915
68. Tappe D, Nachtigall S, Kapaun A, Schnitzler P, Günther S, Schmidt-Chanasit J. Acute Zika virus infection after travel to Malaysian Borneo, September 2014. *Emerg Infect Dis* [Internet]. 2015 May [citado 2019 May 8];21(5):911-3. Disponível em: [https://wwwnc.cdc.gov/eid/article/21/5/14-1960\\_article](https://wwwnc.cdc.gov/eid/article/21/5/14-1960_article). doi: 10.3201/eid2105.141960
69. Alera MT, Hermann L, Tac-An IA, Klungthong C, Villa D, Thaisomboonsuk B, et al. Zika virus infection, Philippines, 2012. *Emerg Infect Dis* [Internet]. 2015 Apr [citado 2019 May 8];21(4):722-4. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4378478/>. doi: 10.3201/eid2104.141707
70. Korhonen EM, Huhtamo E, Smura T, Kallio-Kokko H, Raassina M, Vapalahti O. Zika virus infection in a traveller returning from the Maldives, June 2015. *Euro Surveill* [Internet]. 2016 [citado 2019 May 8];21(2). Disponível em: <https://www.eurosurveillance.org/content/10.2807/1560-7917.ES.2016.21.2.30107>. doi: 10.2807/1560-7917.ES.2016.21.2.30107
71. Buathong R, Hermann L, Thaisomboonsuk B, Rutvisuttinunt W, Klungthong C, Chinnawirotpisan P, et al. Detection of Zika virus infection in Thailand , 2012-2014. *Am J Trop Med Hyg* [Internet]. 2015 Aug [citado 2019 May 8];93(2):380-3. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4530765/>. doi: 10.4269/ajtmh.15-0022
72. Tappe D, Rissland J, Gabriel M, Emmerich P, Günther S, Held G, et al. First case of laboratory-confirmed Zika virus infection imported into Europe, November 2013. *Euro Surveill* [Internet]. 2014 Jan [citado 2019 May 8];19(4):pii: 20685. Disponível em: <https://www.eurosurveillance.org/content/10.2807/1560-7917.ES2014.19.4.20685>

73. Campos GS, Bandeira AC, Sardi SI. Zika virus outbreak, Bahia, Brazil. *Emerg Infect Dis* [Internet]. 2015 Oct [citado 2019 May 8];21(10):1885-6. Disponível em: [https://wwwnc.cdc.gov/eid/article/21/10/15-0847\\_article](https://wwwnc.cdc.gov/eid/article/21/10/15-0847_article). doi: 10.3201/eid2110.150847
74. Zanluca C, Melo VC, Mosimann AL, Santos GI, Santos CN, Luz K. First report of autochthonous transmission of Zika virus in Brazil. *Mem Inst Oswaldo Cruz* [Internet]. 2015 Jun [citado 2019 May 8];110(4):569-72. Disponível em: <http://www.scielo.br/pdf/mioc/v110n4/0074-0276-mioc-0074-02760150192.pdf>. doi: 10.1590/0074-02760150192
75. Fantinato FFST, Araújo ELL, Ribeiro IG, Andrade MR, Dantas ALM, Rios JMT, et al. Descrição dos primeiros casos de febre pelo vírus Zika investigados em municípios da região Nordeste do Brasil, 2015. *Epidemiol Serv Saúde* [Internet]. 2016 out-dez [citado 2019 maio 8];25(4):683-90. Disponível em: [http://www.scielo.br/pdf/ress/v25n4/2237-9622-ress-S1679\\_49742016000400002.pdf](http://www.scielo.br/pdf/ress/v25n4/2237-9622-ress-S1679_49742016000400002.pdf). doi: 10.5123/s1679-49742016000400002
76. Felix AC, Souza NCS, Figueiredo WM, Costa AA, Inenami M, Silva RMG, et al. Cross reactivity of commercial anti-dengue immunoassays in patients with acute Zika virus infection. *J Med Virol* [Internet]. 2017 Aug [citado 2019 May 8];89(8):1477-9. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/jmv.24789>. doi: 10.1002/jmv.24789
77. Bozza FA, Moreira-Soto A, Rockstroh A, Fischer C, Nascimento AD, Calheiros AS, et al. Differential shedding and antibody kinetics of Zika and Chikungunya viruses, Brazil. *Emerg Infect Dis* [Internet]. 2019 Feb [citado 2019 May 8];25(2):311-5. Disponível em: [https://wwwnc.cdc.gov/eid/article/25/2/18-0166\\_article](https://wwwnc.cdc.gov/eid/article/25/2/18-0166_article)
78. Waggoner JJ, Pinsky A. Zika virus : diagnostics for an emerging pandemic threat. *J Clin Microbiol* [Internet]. 2016 Apr [citado 2019 May 8];54(4):860-7. Disponível em: <https://jcm.asm.org/content/54/4/860.long>. doi: 10.1128/JCM.00279-16
79. Center for Disease Control and Prevention (EUA). Revised diagnostic testing for Zika, chikungunya, and dengue viruses in US Public Health Laboratories [Internet]. 2016 [citado 2019 May 8]. Disponível em: <http://www.cdc.gov/zika/pdfs/denvchikvzikk-testing-algorithm.pdf>
80. Yun S, Song B, Frank JC, Julander JG, Polejaeva IA, Davies CJ, et al. Complete genome sequences of three historically important, spatiotemporally distinct, and genetically divergent strains of Zika virus: MR-766, P6-740, and PRVABC-59. *Genome Announc* [Internet]. 2016 Jul-Aug [citado 2019 May 8];4(4):e00800-16. Disponível em: <https://mra.asm.org/content/4/4/e00800-16>. doi: 10.1128/genomeA.00800-16
81. Faria NR, Azevedo RDS, Kraemer MUG, Souza R, Cunha MS, Hill SC, et al. Zika virus in the Americas: early epidemiological and genetic findings. *Science* [Internet]. 2016 Apr [citado 2019 May 8];375(6283):345-9. Disponível em: <https://science.sciencemag.org/content/352/6283/345.long>. doi: 10.1126/science.aaf5036
82. Metsky H, Matranga C, Wohl S, Schaffner S, Freije C, Winnicki S, et al. Zika virus evolution and spread in the Americas. *Nature* [Internet]. 2017 Jun [citado 2019 May 8];546(7658):411-5. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/nature22402>
83. Naccache SN, Thézé J, Sardi SI, Somasekar S, Greninger AL, Bandeira AC, et al. Distinct Zika virus lineage in Salvador, Bahia, Brazil. *Emerg Infect Dis* [Internet]. 2016 Oct [citado 2019 May 8];22(10):1788-92. Disponível em: [https://wwwnc.cdc.gov/eid/article/22/10/16-0663\\_article](https://wwwnc.cdc.gov/eid/article/22/10/16-0663_article)
84. Musso D, Cao-Lormeau VM, Gubler DJ. Zika virus: following the path of dengue and chikungunya? *Lancet* [Internet]. 2015 Jul [citado 2019 May 8];386(9990):243-4. Disponível em: [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(15\)61273-9/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(15)61273-9/fulltext). doi: 10.1016/S0140-6736(15)61273-9
85. Campos TDL, Durães-carvalho R, Rezende AM, Carvalho OV, Kohl A, Wallau GL, et al. Revisiting key entry routes of human epidemic arboviruses into the Mainland Americas. *Int J Genomics* [Internet]. 2018 Oct [citado 2019 May 8]; 2018:1-9. Disponível em: <https://www.hindawi.com/journals/ijg/2018/6941735/cta/>
86. Thézé J, Li T, Plessis L, Bouquet J, Kraemer MUG, Somasekar S, et al. Genomic epidemiology reconstructs the introduction and spread of Zika virus in Central America and Mexico. *Cell Host Microbe* [Internet]. 2018 Jun [citado 2019 May 8];23(6):855-64.e7. Disponível em: [https://www.cell.com/cell-host-microbe/fulltext/S1931-3128\(18\)30218-X?\\_returnURL=https%3A%2F%2Flinkinghub.elsevier.com%2Fretrieve%2Fpii%2FS193131281830218X%3Fshowall%3Dtrue](https://www.cell.com/cell-host-microbe/fulltext/S1931-3128(18)30218-X?_returnURL=https%3A%2F%2Flinkinghub.elsevier.com%2Fretrieve%2Fpii%2FS193131281830218X%3Fshowall%3Dtrue). doi: 10.1016/j.chom.2018.04.017

87. Pan American Health Organization. World Health Organization. Zika epidemiological update: 22 September 2016 [Internet]. Washington, D.C.: Pan American Health Organization; 2016 [citado 2019 May 8]. Disponível em: <https://www.paho.org/hq/dmdocuments/2016/2016-sep-22-cha-epi-update-zika-virus.pdf>
88. Pan American Health Organization. World Health Organization. Zika epidemiological update: 29 December 2016 [Internet]. Washington, D.C.: Pan American Health Organization; 2016 [citado 2019 May 8]. Disponível em: <https://www.paho.org/hq/dmdocuments/2016/2016-dec-29-phe-epi-update-zika-virus.pdf>
89. Ikejezie J, Shapiro CN, Kim J, Chiu M, Almiron M, Ugarte C, et al. Zika virus transmission – region of the Americas. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* [Internet]. 2017 Mar [citado 2019 Ma 8];66(12):329-34. Disponível em: <https://www.cdc.gov/mmwr/volumes/66/wr/mm6612a4.htm>
90. World Health Organization. Fifth meeting of the Emergency Committee under the International Health Regulations (2005) regarding microcephaly, other neurological disorders and Zika virus [Internet]. Geneva: World Health Organization; 2016 [citado 2019 May 8]. Disponível em: <http://www.who.int/mediacentre/news/statements/2016/zika-fifth-ec/en/>
91. Ministério da Saúde (BR). Ministério da Saúde declara fim da emergência nacional para Zika [Internet]. Brasília: Ministério da Saúde; 2017 [citado 2019 maio 8]. Disponível em: <http://www.brasil.gov.br/noticias/saude/2017/05/ministerio-da-saude-declara-fim-da-emergencia-nacional-para-zika>
92. Nóbrega MEB, Araújo ELL, Wada MY, Leite PL, Percio J, Dimech GS. Surto de síndrome de Guillain-Barré possivelmente relacionado à infecção prévia pelo vírus Zika, Região Metropolitana do Recife, Pernambuco, Brasil, 2015. *Epidemiol Serv Saúde* [Internet]. 2018 [citado 2019 maio 8];27(2):e2017039. Disponível em: <http://www.scielo.br/pdf/ress/v27n2/2237-9622-ress-27-02-e2017039.pdf>. doi: 10.5123/s1679-49742018000200016
93. Malta JM, Vargas A, Leite PL, Percio J, Coelho GE, Ferraro AH, et al. Síndrome de Guillain-Barré e outras manifestações neurológicas possivelmente relacionadas à infecção pelo vírus Zika em municípios da Bahia, 2015. *Epidemiol Serv Saúde* [Internet]. 2017 jan-mar [citado 2019 maio 8];26(1):9-18. Disponível em: <http://www.scielo.br/pdf/ress/v26n1/2237-9622-ress-26-01-00009.pdf>. doi: 10.5123/s1679-49742017000100002
94. Nogueira ML, Estofolete CF, Terzian ACB, Mascarin do Vale EPB, Silva RC, Silva RF, et al. Zika virus infection and solid organ transplantation: a new challenge. *Am J Transplant* [Internet]. 2017 Mar [citado 2019 May 8];17(3):791-5. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/ajt.14047>. doi: 10.1111/ajt.14047
95. 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 Serv Saúde* [Internet]. 2016 out-dez [citado 2019 maio 8];25(4):691-700. Disponível em: [http://www.scielo.br/pdf/ress/v25n4/2237-9622-ress-S1679\\_49742016000400003.pdf](http://www.scielo.br/pdf/ress/v25n4/2237-9622-ress-S1679_49742016000400003.pdf). doi: 10.5123/s1679-49742016000400003
96. Pan American Health Organization. World Health Organization. Zika suspected and confirmed cases reported by countries and territories in the Americas Cumulative cases, 2015-2016. Updated as of 29 December 2016 [Internet]. Washington, D.C.: Pan American Health Organization; 2016 [citado 2019 May 8]. Disponível em: <https://www.paho.org/hq/dmdocuments/2016/2016-dec-29-phe-ZIKV-cases.pdf>
97. Ministério da Saúde (BR). Secretaria de Vigilância em Saúde. Monitoramento integrado de alterações no crescimento e desenvolvimento relacionadas à infecção pelo vírus Zika e outras etiologias infecciosas, até a Semana 52 de 2017. *Bol Epidemiol* [Internet]. 2018 [citado 2019 maio 8];49(6):1-10. Disponível em: <http://portal.arquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2018/fevereiro/20/2018-003-Final.pdf>
98. Ministério da Saúde (BR). Secretaria de Vigilância em Saúde. Monitoramento integrado de alterações no crescimento e desenvolvimento relacionadas à infecção pelo vírus Zika e outras etiologias infecciosas, até a Semana Epidemiológica 20 de 2018. *Bol Epidemiol* [Internet]. 2018 [citado 2019 maio 8];49(6). Disponível em: <http://portal.arquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2018/junho/29/Monitoramento-integrado-de-alteracoes-no-crescimento-e-desenvolvimento-relacionadas-a-infeccao-pelo-virus-zika.pdf>
99. Rodrigues LC, Paixao ES. Risk of Zika-related microcephaly: stable or variable? *Lancet* [Internet]. 2017 Aug [citado 2019 May 8];390(10097):824-6. Disponível em: [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(17\)31478-2/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(17)31478-2/fulltext). doi: 10.1016/S0140-6736(17)31478-2



100. Oliveira WK, França GVA, Carmo EH, Duncan BB, Souza Kuchenbecker R, Schmidt MI. Infection-related microcephaly after the 2015 and 2016 Zika virus outbreaks in Brazil: a surveillance-based analysis. *Lancet* [Internet]. 2017 Aug [citado 2019 May 8];390(10097):861-70. Disponível em: [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(17\)31368-5/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(17)31368-5/fulltext). doi: 10.1016/S0140-6736(17)31368-5
101. Wang L, Valderramos SG, Wu A, Ouyang S, Li C, Brasil P, et al. From mosquitos to humans: genetic evolution of Zika virus. *Cell Host Microbe* [Internet]. 2016 May [citado 2019 May 8];19(5):561-5. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5648540/>. doi: 10.1016/j.chom.2016.04.006
102. Sheridan MA, Balaraman V, Schust DJ, Ezashi T, Michael Roberts R, Franz AWE. African and Asian strains of Zika virus differ in their ability to infect and lyse primitive human placental trophoblast. *PLoS One* [Internet]. 2018 [citado 2019 May 8];13(7):e0200086. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6037361/>. doi: 10.1371/journal.pone.0200086
103. Caires-Júnior LC, Goulart E, Melo US, Araujo BHS, Alvizi L, Soares-Schanoski A, et al. Discordant congenital Zika syndrome twins show differential in vitro viral susceptibility of neural progenitor cells. *Nat Commun* [Internet]. 2018 Feb [citado 2019 May 8];9(1):475. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/s41467-017-02790-9>. doi: 10.1038/s41467-017-02790-9
104. Pettersson JH, Eldholm V, Seligman SJ, Lundkvist A, Falconar AK, Gaunt MW, et al. How did Zika virus emerge in the Pacific Islands and Latin America? *MBio* [Internet]. 2016 Oct [citado 2019 May 8];7(5):pii:e01239-16. Disponível em: <https://mbio.asm.org/content/7/5/e01239-16>. doi: 10.1128/mBio.01239-16
105. Yuan L, Huang XY, Liu ZY, Zhang F, Zhu XL, Yu JY, et al. A single mutation in the prM protein of Zika virus contributes to fetal microcephaly. *Science* [Internet]. 2017 Nov [citado 2019 May 8];358(6365):933-6. Disponível em: <https://science.sciencemag.org/content/358/6365/933>. doi: 10.1126/science.aam7120
106. Li J, Xiong Y, Wu W, Liu X, Qu J, Zhao X, et al. Zika virus in a traveler returning to China from Caracas, Venezuela, February 2016. *Emerg Infect Dis* [Internet]. 2016 Jun [citado 2019 May 8];22(6):1133-6. Disponível em: [https://wwwnc.cdc.gov/eid/article/22/6/16-0273\\_article](https://wwwnc.cdc.gov/eid/article/22/6/16-0273_article). doi: 10.3201/eid2206.160273
107. Xia H, Luo H, Shan C, Muruato AE, Nunes BTD, Medeiros DBA, et al. An evolutionary NS1 mutation enhances Zika virus evasion of host interferon induction. *Nat Commun* [Internet]. 2018 Jan [citado 2019 May 8];9(1):414. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/s41467-017-02816-2>
108. Lanciotti RS, Lambert AJ, Holodniy M, Saavedra S, Signor LC. Phylogeny of Zika virus in Western hemisphere, 2015. *Emerg Infect Dis* [Internet]. 2016 May [citado 2019 May 8];22(5):933-5. Disponível em: [https://wwwnc.cdc.gov/eid/article/22/5/16-0065\\_article](https://wwwnc.cdc.gov/eid/article/22/5/16-0065_article). doi: 10.3201/eid2205.160065
109. Aubry F, Martynow D, Baidaliuk A, Merklind SH, Dickson LB, Romero-Vivas CM, et al. Worldwide survey reveals lower susceptibility of African Aedes aegypti mosquitoes to diverse strains of Zika virus. *bioRxiv Prepr* [Internet]. 2018 Jun [citado 2019 May 8];1-8. Disponível em: <https://www.biorxiv.org/content/early/2018/06/10/342741.full.pdf>. doi: 10.1101/342741
110. Bardina SV, Bunduc P, Tripathi S, Duehr J, Frere JJ, Brown JA, et al. Enhancement of Zika virus pathogenesis by preexisting anti-flavivirus immunity. *Science* [Internet]. 2017 Apr [citado 2019 May 8];356(6334):175-80. Disponível em: <https://science.sciencemag.org/content/356/6334/175.long>. doi: 10.1126/science.aal4365
111. Gordon A, Gresh L, Ojeda S, Katzelnick LC, Sanchez N, Mercado JC, et al. Prior dengue virus infection and risk of Zika: a pediatric cohort in Nicaragua. *PLoS Med* [Internet]. 2019 Jan [citado 2019 May 8];16(1):e1002726. Disponível em: <https://journals.plos.org/plosmedicine/article?id=10.1371/journal.pmed.1002726>. doi: 10.1371/journal.pmed.1002726
112. Shresta S, Viramontes KM, Wang Y-T, Huynh A-T, Diamond MS, Elong Ngono A, et al. Cross-reactive Dengue virus-specific CD8+ T cells protect against Zika virus during pregnancy. *Nat Commun* [Internet]. 2018 Aug [citado 2019 May 8];9(1):3042. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/s41467-018-05458-0>. doi: 10.1038/s41467-018-05458-0
113. Weger-Lucarelli J, Rückert C, Chotiwan N, Nguyen C, Garcia Luna SM, Fauver JR, et al. Vector competence of American mosquitoes for three strains of Zika virus. *PLoS Negl Trop Dis* [Internet]. 2016 Oct [citado 2019 May 8];10(10):e0005101. Disponível em: <https://journals.plos.org/plosntds/article?id=10.1371/journal.pntd.0005101>. doi: 10.1371/journal.pntd.0005101

114. Ciota AT, Bialosuknia SM, Zink SD, Brecher M, Ehrbar DJ, Morrisette MN, et al. Effects of Zika virus strain and Aedes mosquito species on vector competence. *Emerg Infect Dis* [Internet]. 2017 Jul [citado 2019 May 8];23(7):1110-7. Disponível em: [https://wwwnc.cdc.gov/eid/article/23/7/16-1633\\_article](https://wwwnc.cdc.gov/eid/article/23/7/16-1633_article). doi: 10.3201/eid2307.161633
115. Azar SR, Roundy CM, Rossi SL, Huang JH, Leal G, Yun R, et al. Differential vector competency of aedes albopictus populations from the Americas for Zika Virus. *Am J Trop Med Hyg* [Internet]. 2017 Aug [citado 2019 May 8];97(2):330-9. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5544086/>. doi: 10.4269/ajtmh.16-0969
116. Angleró-Rodríguez YI, MacLeod HJ, Kang S, Carlson JS, Jupatanakul N, Dimopoulos G. Aedes aegypti molecular responses to Zika virus: modulation of infection by the toll and Jak/Stat immune pathways and virus host factors. *Front Microbiol* [Internet]. 2017 Oct [citado 2019 May 8];8:2050. Disponível em: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fmicb.2017.02050/full>. doi: 10.3389/fmicb.2017.02050
117. Di Luca M, Severini F, Toma L, Boccolini D, Romi R, Remoli ME, et al. Experimental studies of susceptibility of Italian Aedes albopictus to Zika virus. *Euro Surveill* [Internet]. 2016 May [citado 2019 May 8];21(18). Disponível em: <https://www.eurosurveillance.org/content/10.2807/1560-7917.ES.2016.21.18.30223>. doi: 10.2807/1560-7917.ES.2016.21.18.30223
118. Richard V, Paoaafaite T, Cao-Lormeau VM. Vector competence of French Polynesian aedes aegypti and aedes polynesiensis for Zika virus. *PLoS Negl Trop Dis* [Internet]. 2016 Sep [citado 2019 May 8];10(9):e0005024. Disponível em: <https://journals.plos.org/plosntds/article?id=10.1371/journal.pntd.0005024>. doi: 10.1371/journal.pntd.0005024
119. Hall-Mendelin S, Pyke AT, Moore PR, Mackay IM, McMahon JL, Ritchie SA, et al. Assessment of local mosquito species incriminates aedes aegypti as the potential vector of Zika virus in Australia. *PLoS Negl Trop Dis* [Internet]. 2016 Sep [citado 2019 May 8];10(9):e0004959. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5028067/>. doi: 10.1371/journal.pntd.0004959
120. Chouin-Carneiro T, Vega-Rua A, Vazeille M, Yebakima A, Girod R, Goindin D, et al. Differential susceptibilities of aedes aegypti and aedes albopictus from the Americas to Zika virus. *PLoS Negl Trop Dis* [Internet]. 2016 Mar [citado 2019 May 8];10(3):e0004543. Disponível em: <https://journals.plos.org/plosntds/article?id=10.1371/journal.pntd.0004543>. doi: 10.1371/journal.pntd.0004543
121. Pompon J, Morales-Vargas R, Manuel M, Huat Tan C, Vial T, et al. A Zika virus from America is more efficiently transmitted than an Asian virus by aedes aegypti mosquitoes from Asia. *Sci Rep* [Internet]. 2017 Apr [citado 2019 May 8];7(1):1215. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/s41598-017-01282-6>. doi: 10.1038/s41598-017-01282-6
122. Campos MC, Dombrowski JG, Phelan J, Marinho CRE, Hibberd M, Clark TG, et al. Zika might not be acting alone: using an ecological study approach to investigate potential co-acting risk factors for an unusual pattern of microcephaly in Brazil. *PLoS One* [Internet]. 2018 Aug [citado 2019 May 8];13(8):e0201452. Disponível em: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0201452>. doi: 10.1371/journal.pone.0201452
123. Martins Netto E, Moreira-Soto A, Pedrosa C, Höser C, Funk S, Kucharski A, et al. High Zika virus Seroprevalence in Salvador, Northeastern Brazil limits the potential for further outbreaks. *MBio* [Internet]. 2017 Nov [citado 2019 May 8];8(6):pii:e01390-17. Disponível em: <https://mbio.asm.org/content/8/6/e01390-17>. doi: 10.1128/mBio.01390-17
124. Ferguson NM, Cucunubá ZM, Dorigatti I, Nedjati-gilani GL, Donnelly CA, Basáñez MG, et al. Countering the Zika epidemic in Latin America. *Science* [Internet]. 2016 Jul [citado 2019 May 8];353(6297):353-4. Disponível em: <http://science.sciencemag.org/content/353/6297/353/tab-pdf>. doi: 10.1126/science.aag0219
125. Chippaux HC, Chippaux A. Yellow fever antibodies in children in the Central African Republic. *Bull World Health Organ* [Internet]. 1966 [citado 2019 May 8];34(1):105-11. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2475960/>
126. Robin Y, Brès P, Lartigue JJ, Gidel R, Lefèvre M, Athawet B, Hery G. Arboviruses in Ivory Coast. Serologic survey in the human population. *Bull Soc Pathol Exot Fil.* 1968 Nov-Dec;61(6):833-45.
127. Henderson BE, Metselaar D, Kirya GB, Timms GL. Investigations into yellow fever virus and other arboviruses in the northern regions of Kenya. *Bull World Health Organ* [Internet]. 1970 [citado 2019 May 8];42(5):787-95. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2427481/>



128. Fagbami AH, Fabiyi A, Monath TP. Dengue virus infections in nigeria: a survey for antibodies in monkeys and humans. *Trans R Soc Trop Med Hyg* [Internet]. 1977 [citado 2019 May 8];71(1):60-5. Disponível em: <https://academic.oup.com/trstmh/article-abstract/71/1/60/1934880?redirectedFrom=fulltext>. doi: 10.1016/0035-9203(77)90210-3
129. Olson JG, Ksiazek TG, Suhandiman T. Zika virus, a cause of fever in Central Java, Indonesia. *Trans R Soc Trop Med Hyg* [Internet]. 1981 Jan [citado 2019 May 8];75(3):389-93. Disponível em: <https://academic.oup.com/trstmh/article-abstract/75/3/389/1881699?redirectedFrom=fulltext>. doi: 10.1016/0035-9203(81)90100-0
130. Olson JG, Ksiazek TG, Gubler DJ, Lubist SI, Simanjuntak G, Lee VH, et al. A survey for arboviral antibodies in sera of humans and animals in lombok, Republic of Indonesia. *Ann Trop Med Parasitol*. 1983 Apr;77(2):131-7.
131. Darwish MA, Hoogstraal H, Roberts TJ, Ahmed IP, Omar F. A sero-epidemiological survey for certain in Pakistan arboviruses (Togaviridae). *Trans R Soc Trop Med Hyg* [Internet]. 1983 [citado 2019 May 8];77(4):442-5. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0035920383901062>. doi: 10.1016/0035-9203(83)90106-2
132. Robin Y, Mouchet J. Serological and entomological study on yellow fever in Sierra Leone. *Bull Soc Pathol Exot Filiales*. 1975 May-Jun;68(3):249-58.
133. Monath TP, Wilson DC, Casals J. The 1970 yellow fever epidemic in Okwoga District, Benue Plateau State, Nigeria. 3. Serological responses in persons with and without pre-existing heterologous group B immunity. *Bull World Health Organ* [Internet]. 1973 [citado 2019 May 8];49(3):235-44. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2481145/>
134. Moore DL, Causey OR, Carey DE, Reddy S, Cooke AR, Akinkugbe FM, et al. Arthropod-borne viral infections of man in nigeria, 1964-1970. *Ann Trop Med Parasitol*. 1975 Mar;69(1):49-64.
135. Filipe AR, Carvalho RG, Relvas A, Casaca V. Arbovirus studies in Angola: serological survey for antibodies to arboviruses. *Am J Trop Med Hyg* [Internet]. 1975 May [citado 2019 May 8];24(3):516-20. Disponível em: <http://www.ajtmh.org/content/journals/10.4269/ajtmh.1975.24.516>. doi: 10.4269/ajtmh.1975.24.516
136. Omer AH, McLaren ML, Johnson BK, Chanas AC, Brumpt I, Gardner P, et al. A seroepidemiological survey in the Gezira, Sudan, with special reference to arboviruses. *J Trop Med Hyg*. 1981 Apr;84(2):63-6.
137. Gonzalez JP, Saluzzo JF, Hervé JP, Geoffroy B. Serological survey on the prevalence of arboviruses in man in forest and periferest environments of the region of Lobaye (Central African Republic). *Bull Soc Pathol Exot Filiales*. 1979 Sep-Dec;72(5-6):416-23.
138. Adekolu-John EO, Fagbami AH. Arthropod-borne virus antibodies in sera of residents of Kainji Lake Basin, Nigeria 1980. *Trans R Soc Trop Med Hyg* [Internet]. 1983 Jan [citado 2019 May 8];77(2):149-51. Disponível em: <https://academic.oup.com/trstmh/article-abstract/77/2/149/1915725?redirectedFrom=fulltext>. doi: 10.1016/0035-9203(83)90053-6
139. Rodhain F, Gonzalez JP, Mercier E, Helynck B, Larouze B, Hannoun C. Arbovirus infections and viral haemorrhagic fevers in Uganda: a serological survey in Karamoja district, 1984. *Trans R Soc Trop Med Hyg* [Internet]. 1989 Nov-Dec [citado 2019 May 8];83(6):851-4. Disponível em: <https://academic.oup.com/trstmh/article-abstract/83/6/851/1906966?redirectedFrom=fulltext>. doi: 10.1016/0035-9203(89)90352-0
140. Rodier GR, Gubler DJ, Cope SE, Cropp CB, Soliman AK, Polycarpe D, et al. Epidemic dengue 2 in the city of Djibouti 1991-1992. *Trans R Soc Trop Med Hyg* [Internet]. 1996 May-Jun [citado 2019 May 8];90(3):237-40. Disponível em: <https://academic.oup.com/trstmh/article-abstract/90/3/237/1902958?redirectedFrom=fulltext>. doi: 10.1016/S0035-9203(96)90228-X
141. Wolfe ND, Kilbourn AM, Karesh WB, Rahman HA, Bosi EJ, Cropp BC, et al. Sylvatic transmission of arboviruses among bornean orangutans. *Am J Trop Med Hyg* [Internet]. 2001 May-Jun [citado 2019 May 8];64(5-6):310-6. Disponível em: <http://www.ajtmh.org/docserver/fulltext/14761645/64/5/11463123.pdf?expires=1558192456&id=id&accname=guest&checksum=887C7DF8907D12064738B9F73377A09F>
142. Fokam EB, Levai LD, Guzman H, Amelia PA, Titanji VP, Tesh RB, et al. Silent circulation of arboviruses in cameroon. *East Afr Med J*. 2010 Jun;87(6):262-8.
143. Babaniyi OA, Mwaba P, Songolo P, Mazaba-Liwewe ML, Mweene-Ndumba I, Masaninga F, et al. Seroprevalence of Zika virus infection specific IgG in Western and North-Western Provinces of Zambia. *Int J Public Health* [Internet]. 2015 Jan [citado 2019 May 8];4(1):110-114. Disponível em: <http://internationalscholarsjournals.org/print.php?article=seroprevalence-of-zika>

144. Babaniyi OA, Chizema E, Eshetu-Shibeshi M, Malama C, Masaninga F, Mazaba-Liwewe M, et al. Risk assessment for yellow fever in western and North-Western provinces of Zambia. *J Glob Infect Dis* [Internet]. 2015 Jan-Mar [citado 2019 May 8];7(1):11-7. Disponível em: <http://www.jgid.org/article.asp?issn=0974-777X;year=2015;volume=7;issue=1;spage=11;epage=17;aulast=Babaniyi>. doi: 10.4103/0974-777X.150884
145. Lourenço J, Lourdes Monteiro M, Valdez T, Monteiro Rodrigues J, Pybus O, Rodrigues Faria N. Epidemiology of the Zika virus outbreak in the Cabo Verde Islands, West Africa. *PLoS Curr* [Internet]. 2018 Mar [citado 2019 May 8];10:pii. Disponível em: <http://currents.plos.org/outbreaks/article/epidemiology-of-the-zika-virus-outbreak-in-the-cabo-verde-islands-west-africa/>
146. Guerbois M, Fernandez-Salas I, Azar SR, Danis-lozano R, Alpuche-Aranda CM, Leal G, et al. Outbreak of Zika virus infection, Chiapas State, Mexico, 2015, and First confirmed transmission by aedes aegypti mosquitoes in the Americas. *J Infect Dis* [Internet]. 2016 Nov [citado 2019 May 8];214(9):1349-56. Disponível em: <https://academic.oup.com/jid/article/214/9/1349/2576416>. doi: 10.1093/infdis/jiw302
147. Likos A, Griffin I, Bingham AM, Stanek D, Fischer M, White S, et al. Local mosquito-borne transmission of Zika virus - Miami-Dade and Broward Counties, Florida, June-August 2016. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* [Internet]. 2016 Sep [citado 2019 May 8];65(38):1032-8. Disponível em: <https://www.cdc.gov/mmwr/volumes/65/wr/mm6538e1.htm>. doi: 10.15585/mmwr.mm6538e1
148. Lednicky J, Beau de Rochars VM, El Badry M, Loeb J, Telisma T, Chavannes S, et al. Zika virus outbreak in Haiti in 2014: molecular and clinical data. *PLoS Negl Trop Dis* [Internet]. 2016 Apr [citado 2019 May 8];10(4):e0004687. Disponível em: <https://journals.plos.org/plosntds/article?id=10.1371/journal.pntd.0004687>. doi: 10.1371/journal.pntd.0004687
149. Daudens-Vaysse E, Ledrans M, Gay N, Ardillon V, Cassadou S, Najjioullah F, et al. Zika emergence in the French territories of America and description of first confirmed cases of Zika virus infection on Martinique, November 2015 to February 2016. *Euro Surveill* [Internet]. 2016 Jul [citado 2019 May 8];21(28). Disponível em: <https://www.eurosurveillance.org/content/10.2807/1560-7917.ES.2016.21.28.30285>. doi: 10.2807/1560-7917.ES.2016.21.28.30285
150. Reusken C, Pas S, GeurtsvanKessel C, Mögling R, Kampen J, Langerak T, et al. Longitudinal follow-up of Zika virus RNA in semen of a traveller returning from Barbados to the Netherlands with Zika virus disease, March 2016. *Euro Surveill* [Internet]. 2016 Jun [citado 2019 May 8];21(23). Disponível em: <https://www.eurosurveillance.org/content/10.2807/1560-7917.ES.2016.21.23.30251>. doi: 10.2807/1560-7917.ES.2016.21.23.30251
151. Araúz D, Urriola L, Jones J, Castillo M, Martínez A, Murillo E, et al. Febrile or exanthematous illness associated with Zika, dengue, and chikungunya. *Emerg Infect Dis* [Internet]. 2016 Aug [citado 2019 May 8];22(8):1515-7. Disponível em: [https://wwwnc.cdc.gov/eid/article/22/8/16-0292\\_article](https://wwwnc.cdc.gov/eid/article/22/8/16-0292_article). doi: 10.3201/eid2208.160292
152. Thomas DL, Sharp TM, Torres J, Armstrong PA, Munoz-Jordan J, Ryff KR, et al. Local transmission of Zika virus--Puerto Rico, November 23, 2015-January 28, 2016. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* [Internet]. 2016 Feb [citado 2019 May 8];65(6):154-8. Disponível em: <https://www.cdc.gov/mmwr/volumes/65/wr/mm6506e2.htm>
153. Codrington J, Roosblad J, Baidjoe AY, Holband N, Adde A, Kazanji M, et al. Zika virus outbreak in Suriname, a report based on laboratory surveillance data. *PLoS Curr* [Internet]. 2018 May [citado 2019 May 8];10:pii. Disponível em: <http://currents.plos.org/outbreaks/index.html%3Fp=75436.html>
154. Ryan SJ, Carlson CJ, Stewart-Ibarra AM, Borbor-Cordova MJ, Romero MM, Cox S, et al. Outbreak of Zika virus infections, Dominica, 2016. *Emerg Infect Dis* [Internet]. 2017 Nov [citado 2019 May 8];23(11):2016-7. Disponível em: [https://wwwnc.cdc.gov/eid/article/23/11/17-1140\\_article](https://wwwnc.cdc.gov/eid/article/23/11/17-1140_article)
155. Boyer Chammard T, Schepers K, Breurec S, Messiaen T, Destrem AL, Mahevas M, et al. Severe thrombocytopenia after Zika virus infection, Guadeloupe, 2016. *Emerg Infect Dis* [Internet]. 2017 Apr [citado 2019 May 8];23(4):696-8. Disponível em: [https://wwwnc.cdc.gov/eid/article/23/4/16-1967\\_article](https://wwwnc.cdc.gov/eid/article/23/4/16-1967_article). doi: 10.3201/eid2304.161967
156. Waggoner JJ, Gresh L, Vargas MJ, Ballesteros G, Tellez Y, Soda KJ, et al. Viremia and clinical presentation in Nicaraguan patients infected with Zika virus, chikungunya virus and dengue virus. *Clin Infect Dis* [Internet]. 2016 Dec [citado 2019 May 8];63(12):1584-90. Disponível em: <https://academic.oup.com/cid/article/63/12/1584/2282806>. doi: 10.1093/cid/ciw589

157. Barzon L, Pacenti M, Berto A, Sinigaglia A, Franchin E, Lavezzo E, et al. Isolation of infectious Zika virus from saliva and prolonged viral RNA shedding in a traveller returning from the Dominican Republic to Italy, January 2016. *Euro Surveill* [Internet]. 2016 [citado 2019 May 8];21(10):30159. Disponível em: <https://www.eurosurveillance.org/content/10.2807/1560-7917.ES.2016.21.10.30159>. doi: 10.2807/1560-7917.ES.2016.21.10.30159
158. Pacheco O, Beltrán M, Nelson CA, Valencia D, Tolosa N, Farr SL, et al. Zika virus disease in Colombia - preliminary report. *N Engl J Med* [Internet]. 2016 Jun [citado 2019 May 8. Disponível em: [http://www.isags-unasul.org/uploads/biblioteca/6/bb\[656\]ling\[3\]anx\[2166\].pdf](http://www.isags-unasul.org/uploads/biblioteca/6/bb[656]ling[3]anx[2166].pdf). doi: 10.1056/NEJMoa1604037
159. Saba Villarroel PM, Nurtop E, Pastorino B, Roca Y, Drexler JF, Gallian P, et al. Zika virus epidemiology in Bolivia: a seroprevalence study in volunteer blood donors. *PLoS Negl Trop Dis* [Internet]. 2018 Mar [citado 2019 May 8];12(3):e0006239. Disponível em: <https://journals.plos.org/plosntds/article?id=10.1371/journal.pntd.0006239>. doi: 10.1371/journal.pntd.0006239
160. Villamil-Gómez WE, Rodríguez-Morales AJ, Uribe-García AM, González-Arismendy E, Castellanos JE, Calvo EP, et al. Zika, dengue, and chikungunya co-infection in a pregnant woman from Colombia. *Int J Infect Dis* [Internet]. 2016 Oct [citado 2019 May 8];51:135-8. Disponível em: [https://www.ijidonline.com/article/S1201-9712\(16\)31125-0/fulltext](https://www.ijidonline.com/article/S1201-9712(16)31125-0/fulltext). doi: 10.1016/j.ijid.2016.07.017
161. Sánchez-Carbonel J, Tantaléan-Yépez D, Aguilar-Luis MA, Silva-Caso W, Weigl P, Vásquez-Achaya F, et al. Identification of infection by chikungunya, Zika, and dengue in an area of the Peruvian coast. *Molecular diagnosis and clinical characteristics*. *BMC Res Notes* [Internet]. 2018 Mar [citado 2019 May 8];11(1):175. Disponível em: <https://bmresnotes.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13104-018-3290-0>. doi: 10.1186/s13104-018-3290-0

## Abstract

**Objective:** to describe the temporal and geographical expansion of Zika virus (ZIKV) circulation in countries and territories, from the time it was first isolated until 2018. **Methods:** This was a non-systematic literature review covering the period from 1947 to 2018 using the MEDLINE database and World Health Organization (WHO) estimates. **Results:** Since its isolation in 1947, ZIKV circulation spread through Africa, Asia and the Pacific before reaching the Americas in 2013, causing serious clinical manifestations; the highest seroprevalence rates were recorded in Yap Island (74%) and in Brazil (63%); genetic mutations, absence of immunity and high vector susceptibility may have influenced ZIKV transmissibility and help to explain the magnitude of its expansion. **Conclusion:** The spread of ZIKV circulation in the Americas was the most extensive recorded thus far, possibly as a result of population and geographical characteristics of the sites where the virus circulated.


**Keywords:** Zika Virus, Flavivirus; Epidemiology; Epidemics; Congenital Abnormalities; Review Literature as Topic.

## Resumen

**Objetivo:** Describir las expansiones temporal y geográfica de la circulación del virus Zika en países y territorios, desde su aislamiento hasta 2018. **Métodos:** Revisión no sistemática de la literatura del período comprendido entre 1947 y 2018 utilizando la base MEDLINE y estimaciones de la Organización Mundial de la Salud. **Resultados:** Desde su aislamiento en 1947 la circulación del virus Zika se expandió por África, Asia y el Pacífico hasta llegar a América en 2013, causando manifestaciones clínicas graves. Las mayores seroprevalencias se registraron en la isla Yap (74%) y en Brasil (63%). Mutaciones genéticas, ausencia de inmunidad y alta susceptibilidad de los vectores pueden haber influenciado su transmisibilidad y ayudan a explicar la magnitud de su expansión. **Conclusión:** La expansión de la circulación del virus Zika en las Américas fue la más amplia ya registrada, posiblemente como resultado de características poblacionales y geográficas de los lugares por donde el virus circuló.

**Palabras clave:** Virus Zika; Flavivirus; Epidemiología; Epidemias; Anomalías Congénitas; Literatura de Revisión como Asunto.

Recebido em 04/02/2019  
Aprovado em 17/04/2019

Editoras associadas: Tais Freire Galvão –  [orcid.org/0000-0003-2072-4834](https://orcid.org/0000-0003-2072-4834)