

ZIKA VIRUS: Uma Compreensão Necessária

Rachid Figueirôa Souza

Graduando em Medicina – UFMS

Aline Rafaela da Silva Rodrigues Machado

Biomédica, Doutora em Clínica Médica (Investigação Biomédica – Virologia) – USP;

Docente – UFMS

Alex Martins Machado

Biomédico, Doutor em Imunologia Básica e Aplicada (Virologia) – USP;

Docente – UFMS

RESUMO

As Américas estão atualmente experimentando o mais grave surto conhecido do vírus Zika (ZIKV). Entre os sintomas da mesma incluem, geralmente uma doença febril leve com *rash* e conjuntivite, mas a preocupação global sobre os centros de transmissão do ZIKV estão relacionados ao aumento da incidência de microcefalia e outros defeitos congênitos em fetos nascidos de mães infectadas, além da ocorrência da síndrome de Guillain-Barré. Esses fatos somados a incertezas que permeiam as características virais e a não bem compreensão do seu potencial geográfico culminam para que o ZIKV se tornasse uma emergência nas Américas, como ocorreu anteriormente na Polinésia Francesa. Sendo, potencial geográfica de ZIKV não é bem compreendida. Dessa forma, a análise da gravidade e espalhamento desta doença, utilizando como focos principais os avanços e barreiras alcançadas e as possibilidades de escape de uma epidemia são de grande valia para que seus resultados possam orientar os esforços de educação e preparação regionais, de modo a que as equipes de saúde estejam melhores preparadas para o diagnóstico de potenciais casos de ZIKV.

PALAVRAS-CHAVE: Zika vírus; arbovirus; Aedes.

INTRODUÇÃO

O vírus Zika (ZIKV) é um flavivirus, originalmente isolado em 1947 a partir de um macaco *rhesus* utilizado como isca para um estudo do vírus da febre amarela na floresta Zika, perto de Kampala, Uganda. Após este primeiro isolamento, o vírus também foi isolado em vários outros países africanos (Uganda, Tanzânia, Egito, África Central República, Serra Leoa e Gabão) e asiáticos (FARIA et al., 2016).

Infecções humanas pelo ZIKV foram detectadas a partir de 1952 em regiões da África apresentando sintomas semelhantes aos do DENV (mal-estar, calafrios, febre, dor de cabeça, dor muscular, artralgia e dor periorbital). A infecção era conhecida por ser assintomática ou levemente sintomática começando com febre ligeira, dor nas articulações pequenas, dor de cabeça retro-orbital, e conjuntivite (DUFFY et al., 2009). Três a cinco dias após o aumento da temperatura, o paciente

desenvolvia uma erupção maculopapular amplamente difundida (LANCIOTTI et al., 2007; DUFFY et al., 2009; FOY et al., 2011; KWONG et al., 2013). Vale destacar que a infecção por ZIKV não causa danos permanentes, como os causados às articulações em infecções por CHIKV e nenhuma morte.

Em camundongos, o ZIKV é altamente neurotrópico, embora o vírus não tenha sido isolado a partir de outros tecidos do cérebro, a patologia mostrou degeneração neuronal, infiltração celular, e de amolecimento no cérebro em ratos jovens infectados, enquanto que, em macacos *Rhesus* infectados apresentaram pirexia transitória (FARIA et al., 2016). Sete pacientes da Indonésia, que eram sorologicamente reagentes para ZIKV, mostraram febre alta, mal-estar, calafrios, anorexia, vômitos, diarreia, dores de estômago, tonturas, dor nas pernas, linfadenopatia e, mais preocupante, hipotensão (OLSON et al., 1981).

Após a descrição de um caso associando o ZIKV à síndrome de Guillain-Barré (tetraparesia predominantemente nos membros inferiores, parestesia das extremidades, mialgia difusa, um bilateral, mas assimétrica paralisia facial, com abolição de reflexos profundos do tendão) na Polinésia Francesa, outros 40 casos da síndrome foram descritos no mesmo país (IOOS et al., 2014; OEHLER et al., 2014). Por conseguinte, a qualificação do ZIKV como um primo leve de dengue parece não ser adequados, devido à possibilidade de os sintomas da doença serem mais graves, especialmente em pacientes não-imunocompetentes.

A associação entre a infecção pelo vírus Zika durante a gravidez e o desenvolvimento de microcefalia alarmou a população mundial. A microcefalia é uma doença da fase de proliferação neuronal, que ocorre no início da gravidez (terceiro ao quarto mês) e, em alguns casos, parece coincidir com os sintomas da infecção na mãe. Como os critérios para a definição de microcefalia não foram utilizadas de forma padronizada e, como não houve claramente uma subnotificação de casos no Brasil, é difícil determinar com certeza se existe um aumento real na incidência desta patologia. Além disso, os estudos de neuroimagem disponíveis mostram que outras malformações do desenvolvimento cortical fetal também estão presentes, tais como distúrbios de migração neuronal (terceiro ao quinto mês de gravidez) e calcificações difusas (morte neuronal), sugerindo que há um longo prazo para a patogênese do vírus no sistema nervoso central, ou a susceptibilidade de mais fases de desenvolvimento cortical (NUNES et al., 2016).

Por se tratar de um *Arbovírus*, vírus transmitido por artrópodes, a preocupação quanto à cadeia epidemiológica é intensificada, já que fatores antrópicos, bem como as alterações climáticas contribuem para a propagação de espécies de mosquitos vetores juntamente com os patógenos humanos, principalmente *Arbovirais* como a dengue, o vírus do Nilo Ocidental e o próprio Chikungunya (KILPATRICK, 2011).

O ZIKV foi provavelmente introduzido no Brasil durante a Copa do Mundo de Futebol, em 2014, quando muitos turistas visitaram a cidade de Natal e outras capitais brasileiras, possivelmente contribuindo para a infecção do mosquito *Aedes* (*Stegomyia*). Como a dengue ocorria em várias cidades onde os jogos foram sediados, os turistas também poderiam ter adquirido o vírus Zika, possivelmente levando-os quando voltar para suas respectivas casas.

Dessa forma, viagens rápidas entre centros urbanos permitiram a rápida movimentação de ambos os mosquitos vetores e humanos infectados. Comumente, os seres humanos têm facilitado o estabelecimento generalizado dos vetores, com disseminação viral aumentada. Vetores estabelecidos podem rapidamente se mover dentro de carros, caminhões, aviões, ou outras formas de transporte, permitindo que um tipo de transmissão viral, resultando em surtos rapidamente e, aleatoriamente espalhados. De 2011 a 2014, as infecções concomitantes com o dengue virus (DENV), chikungunya virus (CHIKV) e ZIKV (estirpe asiática) foram observados na região do Pacífico, como seria de esperar tendo em conta que estes vírus usam os mesmos vetores (*A. aegypti* e *A. albopictus*) (ROTH et al., 2014).

A falta de métodos e ferramentas para o tratamento e diagnóstico rápido desta infecção é preocupante, permitindo que o vírus se alastre por todo o país. Esta problemática, aliado à falta de vacinas eficazes ou drogas eficientes disponíveis, a preocupação com efeitos tóxicos de possíveis usos de inseticidas sobre mosquitos, a resistência desses vetores, cada vez mais frequentemente observada, e as tentativas de controle dessas populações são os principais enfrentamentos na tentativa de diminuição nos números de casos e contenção da epidemia viral (ABUSHOUK; NEGIDA; AHMED, 2016).

Para isso, é preciso elucidar a potencial gravidade deste vírus, desde o ponto de vista viral (da morfologia a características), até o ponto de vista de transmissão, ou seja, seu vetor (hábitos e implicações no controle). Deve-se também

avaliar o quadro epidemiológico, implicando nisso, a análise dos principais esforços que devem ser tomados para desenvolver as novas estratégias de enfrentamento, evitando dessa forma a banalização da doença e o agravamento do risco para a coletividade da saúde nacional.

Essa revisão traz à tona os recentes e principais estudos sobre o ZIKV e sua infecção, mantendo uma análise com embasamento crítico na história do vírus para a análise dos principais avanços atingidos. Objetivou-se, assim, uma compreensão da potencial gravidade deste vírus, verificando os esforços no controle e entendimento da doença ao vírus. Além disso, com o aporte dos caminhos que foram trilhados em pesquisas e descobertas internacionais, visou-se mostrar os métodos mais efetivos que guiaram os principais esforços que devem ser tomados para desenvolver novas estratégias de enfrentamento de uma possível epidemia.

2 MÉTODOS

A metodologia empregada, por se tratar de uma revisão bibliográfica, foi a pesquisa em diferentes bibliotecas e bases de dados eletrônicas em saúde, com o intuito de selecionar elementos para discutir os principais avanços, elucidando a compreensão da potencial gravidade do vírus, bem como a análise dos principais esforços que foram empenhados mundialmente, servindo de base de discussão para o desenvolvimento de novas estratégias no enfrentamento da epidemia.

A pesquisa teve como critério de inclusão artigos publicado no período compreendido entre 2006 e 2016. Os artigos pesquisados e selecionados abordavam desde a morfologia viral a características e implicações do controle dos vetores, passando por epidemias causadas pelo vírus, além de sua dualidade na caracterização sintomatológica da doença.

3 REFERENCIAL TEÓRICO

Devido à sua ampla distribuição nos continentes americanos e em outros, e o seu envolvimento como vetores de vários arbovírus, os mosquitos do gênero *Aedes* (*Stegomyia*) são de grande importância médica. Na América Latina o *A. aegypti* e o *A. albopictus* são amplamente distribuídos e muito numerosos na maioria

das pequenas e grandes cidades. Como em outros continentes, o crescimento populacional humano rápido e a urbanização descontrolada tem propiciado características urbanas precárias, com infraestrutura inadequada o que tem dificultado enormemente a redução das populações de mosquitos a níveis seguros (ABUSHOUK; NEGIDA; AHMED, 2016).

O ZIKV é um vírus de RNA de cadeia simples, que pertence à família *Flaviviridae*, uma família viral em que o vírus da febre amarela é considerado o protótipo mais letal. Sendo um vírus de RNA de sentido positivo, possui um genoma de 10,7 kb que codifica uma única poliproteína que é clivada em três proteínas estruturais (C, PrM / M, e E) e sete proteínas não estruturais (NS1, NS2a, NS2B, NS3, NS4A, NS4B e NS5) (LINDENBACH; RICE, 2003).

Estudos filogenéticos indicaram a presença de duas linhagens de ZIKV: as linhagens asiáticas e africanas. Em 2007, o genoma completo do ZIKV foi sequenciado e publicado, sendo que estes vírus infectavam preferencialmente primatas selvagens, sendo relatadas esporádicas infecções em seres humanos. No entanto, acredita-se que o vírus tenha recentemente adaptado aos seres humanos por perda de um codão de NS1 do seu genoma (LINDENBACH; RICE, 2003).

A patogênese da infecção por ZIKV permanece em grande parte desconhecida, mas a maioria dos arbovírus é capaz de replicar dentro dos dendritos da pele no local da inoculação primária antes de se espalhar para os nódulos linfáticos regionais e, em seguida, para a corrente sanguínea. O vírus passa um período de incubação intrínseca de 4 a 5 dias dentro do hospedeiro humano, infectando outro vetor durante a alimentação de sangue onde passa um período de incubação extrínseco de 8 a 12 dias e sendo distribuída pela saliva do vetor para infectar outro hospedeiro (LINDENBACH; RICE, 2003; FARIA et al., 2016).

Inicialmente o mosquito *Aedes africanus*, encontrado na floresta Zika, foi considerado o vetor do vírus, porém, a introdução de espécies (todos incluídos no gênero *Aedes*) foi revista, e apenas o *Aedes aegypti* e o *Aedes albopictus* foram encontrados sendo dispersores de suas áreas originais. Outras espécies deste subgênero são normalmente restritas aos oceanos Pacífico e Índico ou localidades africanas. No entanto, embora improvável, é possível que espécies como o *Aedes simpsoni*, *Aedes gardnerii* e *Aedes desmotes* (*Aedes* de bambus das Filipinas), possam também transmitir o vírus, e caso seja transportado se adaptar a novos

como as Américas (REINERT et al., 2009; TRPIS et al., 1972; WORLD HEALTH ORGANIZATION et al., 1985; MIYAGI et al., 1985; MARIE et al., 2013).

Outros potenciais vetores do ZIKV são várias espécies do grupo *scutellaris* de *Stegomyia*, que inclui *Aedes hensilli*, presentes no Sudeste Asiático e Oceania. O achado de *Wyeomyia mitchellii*, uma espécie silvestre americana, associada a bromélias, no Havaí e Polinésia Francesa indica a possibilidade de invasão de novas regiões por mosquitos não associadas aos habitats humanos modificados (SHROYER et al., 1981; MARIE et al., 2013).

Assim, nos últimos tempos, com o aumento das viagens globais, o risco de propagação de vetores e, por conseguinte, a propagação de arboviroses, como o ZIKV para regiões não endêmicas tem aumentado, causando grande preocupação aos sistemas de saúde de inúmeros países, que possuem a circulação do vetor, e que como o Brasil, oferecem condições climáticas e geográficas para a circulação e manutenção destes vetores.

Controlar a disseminação dos insetos vetores para prevenir a transmissão de agentes patogênicos requer uma compreensão de vários aspectos de sua bioecologia. Estudos em *Aedes japonicus* demonstraram que a interação desta espécie invasora com outras espécies locais influencia sua dinâmica populacional e a transmissão de patógenos. Os *A. japonicus* coexistem com outras formas de mosquitos imaturos e, porémpelo menos 2 espécies nativas desta região (*Aedes triseriatus* e *Aedes atropalpus*) estão sendo desalojados.

Interações com o *A. albopictus* também podem limitar sua área de dispersão. Estresses em ambientes de larvas resultantes da competição por fatores alimentares e abióticos podem melhorar a eficiência de transmissão do vírus dos adultos emergentes de tais habitats. O *Aedes albopictus* transmite vírus da encefalite japonesa e tem mostrado competência vetorial para CHIKV e DENV, sendo dispersos na Europa e nos Estados Unidos da América.

A observação de interferência sexual de mosquitos *Aedes albopictus* machos com fêmeas de *A. aegypti*, referido como *satyrismo*, enfatiza a necessidade de estudos adicionais sobre a ecologia dos mosquitos *Aedes* (*Stegomyia*) e suas interações mútuas (RIBEIRO et al., 1988; NASCI et al., 1989).

Estes dados ilustram os perigos de espécies invasoras e as necessidades de vigilância e uma boa compreensão da biologia do mosquito e suas interações

com outras espécies. Enquanto são conhecidos os vetores habituais do CHIKV e DENV, a possibilidade de que outras espécies podem se estabelecer como transmissores eficientes de arbovírus não podem ser desconsiderados. É observado que *A. aegypti* e o *A. japonicus* utiliza vários tipos de recipientes de água, podendo ser transportados em pneus, sendo antropofílico e peridoméstico e sua proximidade pode ser um indicativo de transmissão de vetores entre espécies (KAMPEN et al., 2014).

Outro fator importante no controle dos vetores é a adaptação eficiente do *Aedes aegypti* em áreas urbanas, o que torna seu controle extremadamente difícil. Pesquisas com o *Aedes albopictus* demonstrou que esta espécie é menos adaptado a ambientes domésticos do que o *A. aegypti*, porém esta sendo cada vez mais encontrado no peridomicílio dentro das grandes cidades. Estudos realizados em Natal demonstrou a facilidade de recolher ovos postos por *Aedes albopictus* em pequenas ovitrampas, instaladas perto de Parque Estadual Dunas de Natal, o segundo maior parque urbano do Brasil, evidenciando assim a circulação desses vetores no ambiente urbano e periurbano (ABUSHOUK; NEGIDA; AHMED, 2016).

Estudos sobre as preferências de alimentação de *Aedes albopictus* indicaram uma preferência por mamíferos em áreas suburbanas dos EUA. Oitenta e três por cento das fêmeas de *A. albopictus* em áreas suburbanas de Cingapura se alimentavam de seres humanos, mas alguns foram reagentes a musaranhos, porcos, cães, gatos, tartarugas e outros hospedeiros em ambientes rurais. Nas áreas urbanas, todas as refeições de sangue positivas eram de seres humanos, evidenciando fortemente o perigo de que esta espécie torne-se receptor e transmissor de outras arboviroses, como o caso do ZIKV (RICHARDS et al., 2006; KEK et al., 2014).

Além da preocupação pela transmissão vetorial do ZIKV, em 2011, um relatório sugeriu outra rota de transmissão viral, através do contato sexual (FOY et al., 2011). Esta rota foi posteriormente confirmada em 2015, quando foi confirmada a presença de partículas virais no sêmen de um homem de 44 anos que tinham sido diagnosticadas com a infecção ZIKV duas semanas mais cedo (MUSSO et al., 2015). Em fevereiro de 2016, o centro de controle de doenças (CDC) dos EUA anunciou a possível transmissão sexual em 14 casos, mas o modo de transmissão não foi confirmado (MCCARTHY et al., 2016), entretanto, estudos realizado por

D'Ortenzio (2016) demonstrou uma eficiente transmissão do ZIKV através de sêmen infectado (D'ORTENZIO et al., 2016). Apesar do fato de que o RNA de ZIKV pode persistir no esperma por até 62 dias, os casos costumam apresentar antes de 19 dias a partir do contato sexual e apenas um caso foi relatado de uma mulher que apresenta com uma infecção ZIKV 44 dias após o início dos sintomas em seu parceiro (JEAN MARIE TURMEL et al., 2016). Além disso, um relatório do caso indicou que ZIKV pode ser transmitido através do sexo anal, bem como o sexo vaginal (DECKARD et al., 2016).

Uma grande preocupação da infecção por ZIKV são as mulheres grávidas, as quais são suscetíveis a ZIKV durante todos os trimestres da gravidez, e transmissão materno-fetal já foi confirmada. Também o modo perinatal da transmissão tem sido relatado em dois casos na Polinésia Francesa e foi associada com doença leve em recém-nascidos (BESNARD et al., 2014).

Antes pôde ser estabelecida a associação entre ZIKV e malformações congênitas em recém-nascidos, o CDC adotou a presunção de "culpado até que se prove inocente" e desenvolveu orientações para as mulheres grávidas e seus cuidadores (PETERSEN et al., 2016). Estas orientações implica que todas as mulheres grávidas devem considerar adiar sua viagem para áreas com ZIKV transmissão contínua. Se necessário, aderindo às diretrizes de controle de vetores mencionados anteriormente é fortemente recomendado. Para as mulheres com uma história de viagem para as áreas infectadas, eles devem ser examinados para infecção ZIKV, bem como dengue e Chikungunya devido às distribuições geográficas semelhantes desses vírus. Mulheres grávidas sintomáticas ou com provas de ultrassom de microcefalia devem ser testados para a infecção ZIKV usando RT-PCR (ODUYEBO, 2016). As mulheres grávidas com diagnóstico estabelecido de ZIKV deve realizar ultrassom de série a cada 3 a 4 semanas, com referência a uma unidade de medicina materno-fetal para posterior gestão (PETERSEN et al., 2016).

O CDC recomendou recentemente a abstinência sexual ou o uso de preservativos para os homens que estão residindo ou recém retornando de uma área com transmissão ZIKV ativa (OSTER, 2016). Por causa dos riscos potenciais associados com a infecção pelo vírus Zika durante a gravidez, o CDC recomendou prestadores de cuidados de saúde para discutir a prevenção da gravidez indesejada

com as mulheres que residem em áreas de transmissão do vírus Zika ativas e não querem engravidar (TEPPER et al., 2016). No entanto, as limitações no acesso à contracepção em algumas destas áreas pode afetar a capacidade de prevenir uma gravidez indesejada (SIMEONE et al., 2016).

Na ausência de outras epidemias de arbovírus, o diagnóstico pode ser feito apenas por razões clínicas, no entanto, como mencionado anteriormente, os surtos ZIKV são normalmente associados com outras epidemias de arbovírus fazendo investigações diagnósticas uma necessidade para esclarecer o quadro clínico (FAUCI; MORENS, 2016).

Como a infecção é autolimitada, o gerenciamento é geralmente baseado em tratamento de suporte e repouso. Quando há a coexistência de epidemias de vários vírus, a diferenciação entre esses tipos pode ser valiosa para o tratamento imediato. Assim, por exemplo, no caso da infecção pelo vírus dengue é requerido monitoramento do valor de hematócrito do paciente e cessação do uso da aspirina para reduzir o risco de hemorragia, na infecção por Chikungunya exige um gerenciamento da artrite pós-crônica que ocorre após a resolução da infecção e na infecção por ZIKV o monitoramento do feto, caso se trate de uma paciente grávida (FAUCI; MORENS, 2016).

Atualmente, não existem fármacos aprovados para o tratamento de ZIKV ou qualquer outro arbovírus (PLOURDE et al., 2016). Shan (2016) tem sugerido a utilização de duas estratégias para desenvolver um tratamento para o ZIKV incluindo: (1) reorientar a utilização de fármacos existentes, utilizados para outras indicações clínicas, como agentes terapêuticos potenciais para ZIKV, mimetizando o que foi tentado com o vírus Ebola, (2) O desenvolvimento de novo inibidores de infecção e replicação para ZIKV, utilizando ensaios de enzimas virais para identificar potenciais inibidores a partir de bibliotecas de compostos (SHAN et al., 2016).

Um estudo recente *in vitro* sugere que a infecção ZIKV poderia responder a terapia com interferon; no entanto, novas investigações são essenciais para confirmar esta conclusão (HAMEL et al., 2015). Recentemente, um relatório descreveu um caso de infecção ZIKV que foi curado usando uma abordagem integrada da medicina tradicional chinesa e medicina ocidental (DENG et al., 2016). Entretanto, fazem-se necessários novos estudos que demonstrem a eficiência de

fármacos no controle e tratamento do ZIKV, sendo, até o momento, o mais importante, a prevenção e o controle do vetor de transmissão.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A infecção pelo vírus Zika é uma ameaça, não só para a saúde pública, mas também à segurança e à economia global.

Em termos de tratamento, o desenvolvimento de um largo espectro de drogas antivirais é recomendado. Além disso, o processo patológico subjacente e identificação da população que estão em risco de manifestações neurológicas devem ser investigados, devido à associação entre ZIKV e esta manifestação neurológicas.

Outras medidas preventivas podem ser aprendidas a partir do vírus da febre amarela. Sendo o controle de vetores sugerido por ser a estratégia preventiva mais eficiente, aconselha-se o uso de repelentes de insetos e telas nas casas, vestir camisas de mangas compridas, dormir em quartos com ar condicionado, e limpar resíduos domésticos que funcionam como locais de proliferação para mosquitos.

A melhoria do saneamento e infraestrutura municipal das cidades, uma tarefa quase impossível em áreas com urbanização progressiva, restrições orçamentais e baixa colaboração das populações, pode levar a um controle eficaz da epidemia.

Por fim, a investigação científica tem produzido rapidamente em poucos meses, uma enorme quantidade de dados sobre este vírus que era quase desconhecido para a comunidade científica. Embora as lacunas de conhecimento relevantes permaneçam, isso garante novas pesquisas, novas informações são constantemente obtidas sobre a biologia, patogênese, epidemiologia, modalidades de transmissão e características clínicas da infecção ZIKV. Ao explorar a experiência em pesquisas anteriores realizadas com outros flavivírus, este conhecimento tem levado à concepção e desenvolvimento de aportes gerenciais promissores para o enfrentamento desse novo patógeno.

A partir desses fatores, a visão para o desenvolvimento de estratégias se torna mais objetiva e concreta. Estudos adicionais são, naturalmente, necessários para um melhor conhecimento sobre o vírus Zika e seus mecanismos de infecção, sua relação com o vetor (*Aedes aegypti*), suas potenciais complicações nas diversas

etapas do ciclo de vida, além de outras questões importantes para a prevenção, o controle e o tratamento da doença.

Dessa forma, entendível os avanços alcançados e as barreiras impostas, elucidado a potencial da gravidade deste vírus e levando em conta a realidade e o panorama do quadro epidemiológico brasileiro, as estratégias de enfrentamento de uma epidemia na saúde nacional só serão efetivas se os esforços forem estabelecidos e efetivados, numa comunhão de avanço tanto na pesquisa quanto no controle epidemiológico.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ABUSHOUK, A.I.; NEGIDA, A.; AHMED, H. An updated review of Zika virus. *J. Clin. Vir.* 2016; 84:53-58.

BESNARD, M., LASTERE, S., TEISSIER, A., CAO-LORMEAU, V., AND MUSSO, D. Evidence of perinatal transmission of Zika virus, French Polynesia, december 2013 and february 2014. *Euro Surveill.* 2014; 19.

D'ORTENZIO, E., MATHERON, S., DE LAMBALLERIE, X., HUBERT, B., PIORKOWSKI, G., MAQUART, M. et al. Evidence of sexual transmission of Zika virus. *New Engl. J. Med.* 2016; 374: 2195–2198.

DECKARD, D.T., CHUNG, W.M., BROOKS, J.T., SMITH, J.C., WOLDAL, S., HENNESSEY, M. et al. Male-to-male sexual transmission of Zika Virus—Texas, january 2016. *MMWR Morb. Mortal. Wkly. Rep.* 2016; 65: 372–374.

DENG, Y., ZENG, L., BAO, W., XU, P., AND ZHONG, G. Experience of integrated traditional Chinese and Western medicine in first case of imported Zika virus disease in China. *Zhonghua wei zhong bing ji jiu yi xue.* 2016; 28: 106–109.

DUFFY, M.R., CHEN, T.-H.H., HANCOCK, W.T., POWERS, A.M., KOOL, J.L., LANCIOTTI, R.S. et al. Zika virus outbreak on Yap Island, federated states of Micronesia. *New Engl. J. Med.* 2009; 360: 2536–2543.

FARIA, N.R.; AZEVEDO, R. DO S. DA S.; KRAEMER, M.U.G. et al. Zika virus in the Americas: Early epidemiological and genetic findings. *Science (New York, NY).* 2016;352(6283):345-349.

FAUCI, A.S. AND MORENS, D.M. Zika virus in the Americas—yet another arbovirus threat. *N. Engl. J. Med.* 2016.

FOY, B.D., KOBYLINSKI, K.C., CHILSON FOY, J.L., BLITVICH, B.J., TRAVASSOS DA ROSA, A., HADDOW, A.D. et al. Probable non-vector-borne transmission of Zika virus, Colorado, USA. *Emerg. Infect. Dis.* 2011; 17: 880–882.

HAMEL, R., DEJARNAC, O., WICHIT, S., EKCHARIYAWAT, P., NEYRET, A., LUPLERTLOP, N. et al. Biology of Zika virus infection in human skin cells. *J. Virol.* 2015; 89: 8880–8896.

IOOS, S; MALLET, HP; GOFFART, IL; GAUTHIER, V; CARDOSO, T; HERIDA, M. Current Zika virus epidemiology and recent epidemics. *Med Mal Infect.* 2014; 44:302-307.

JEAN MARIE TURMEL, P.A., BRUNO HUBERT, Y.M.V., MAQUART, M., AND GUILLOU-GUILLEMETTE, H. Le. Art IL-G: late sexual transmission of Zika virus related to. *Lancet.* 2016; 6736:30775.

KAMPEN, H; WERNER, D. Out of the bush: the Asian bush mosquito *Aedes japonicus japonicus* (Theobald, 1901) (Diptera, Culicidae) becomes invasive. *Parasit Vectors*, 2014; 7:59.

KEK, K; HAPUARACHCHI, HC; CHUNG, CY; HUMAIDI, MB; RAZAK, MA; CHIANG, S et al. Feeding host range of *Aedes albopictus* (Diptera: Culicidae) demonstrates its opportunistic host-seeking behavior in rural Singapore. *J Med Entomol*, 2014; 51:880-884.

KILPATRICK, A. M. Globalization, land use, and the invasion of West Nile virus. *Science*, v. 334, p. 323–327, 2011.

KWONG, J.C., DRUCE, J.D., AND LEDER, K. Zika virus infection acquired during brief travel to Indonesia. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 2013; 89: 516–517.

LANCIOTTI, R.S., KOSOY, O.L., LAVEN, J.J., VELEZ, J.O., LAMBERT, A.J., JOHNSON, A.J. et al. Genetic and serologic properties of Zika virus associated with an epidemic, Yap State, Micronesia, 2007. *Emerg. Infect. Dis.* 2008; 14: 1232–1239.

LINDENBACH, B.D., RICE, C.M. Molecular biology of flaviviruses. *Adv Virus Res.* 2003;59:23–61.

MARIE, J; BOSSIN, HC. First record of *Wyeomyia* (*Wyeomyia*) *mitchellii* (Diptera: Culicidae) in French Polynesia. *J Med Entomol*, 2013; 50:37-42.

MCCARTHY, M. US health officials investigate sexually transmitted Zika virus infections. *BMJ.* 2016; i1180.

MIYAGI, I; TOMA, T; TSUKAMOTO, M; MOGI, M; HORIO, M; CABRERA, BD et al. A survey of the mosquito fauna in Palawan, Mindanao and North Luzon, Republic of Philippines. *Mosquito Syst*, 1985; 17:133-146.

MUSSO, D., ROCHE, C., ROBIN, E., NHAN, T., AND TEISSIER, A. CAO-LORMEAU V-MM. Potential sexual transmission of Zika virus. *Emerg. Infect. Dis.* 2015; 21: 359–361.

NASCI, RS; HARE, SG; WILLIS, FS. Interspecific mating between Louisiana strains of *Aedes albopictus* and *Aedes aegypti* in the field and laboratory. *J Am Mosq Control Assoc*, 1989; 5:416-421.

NUNES, M.L.; CARLINI, C.R.; MARINOWIC D.; KALIL, N.F. et al. Microcefalia e vírus Zika: um olhar clínico e epidemiológico do surto em vigênciano. *J. Pediatr.* 2016; 92(3):230-240.

ODUYEBO, T. Update interim guidelines for health care providers caring for pregnant women and women of reproductive age with possible Zika virus exposure—United States. *MMWR Morb. Mortal. Wkly. Rep.* 2016; 65.

OEHLER, E; WATRIN, L; LARRE, P; LEPARK-GOFFART, I; LASTÈRE, S; VALOUR, F et al. Zika virus infection complicated by Guillain-Barré syndrome - case report, French Polynesia, December 2013. *Euro Surveill*, 2014; 19:pii:20720.

OSTER, A.M. Interim guidelines for prevention of sexual transmission of Zika virus—United States. *MMWR Morb. Mortal. Wkly. Rep.* 2016; 65.

PETERSEN, E.E., STAPLES, J.E., MEANEY-DELMAN, D., FISCHER, M., ELLINGTON, S.R., CALLAGHAN, W.M. et al. Interim guidelines for pregnant women during a zika virus outbreak—United States. *MMWR Morb. Mortal. Wkly. Rep.* 2016; 65: 30–33.

PLOURDE, A.R. AND BLOCH, E.M. A literature review of zika virus. *Emerg. Infect. Dis.* 2016; 22.

REINERT JF. Recent introductions of aedine species (Diptera: Culicidae: Aedini) into new geographic areas. *Eur Mosquito Bull*, 2009; 27:10-17.

RIBEIRO, JM. Can satyrs control pests and vectors? *J Med Entomol*, 1988; 25:431-440.

RICHARDS, SL; PONNUSAMY, L; UNNASCH, TR; HASSAN, HK; APPERSON, CS. Host-feeding patterns of *Aedes albopictus* (Diptera: Culicidae) in relation to availability of human and domestic animals in suburban landscapes of Central North Carolina. *J Med Entomol*, 2006; 43:543-551.

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 wave of mosquito-borne in the Pacific 2012-2014. *Euro Surveill*, 2014; 19: pii:20929.

SHAN, C., XIE, X., BARRETT, A.D.T., GARCIA-BLANCO, M.A., TESH, R.B., DA COSTA VASCONCELOS, P.F. et al. Zika virus: diagnosis, therapeutics, and vaccine. *ACS Infect. Dis.* 2016; 2: 170–172.

SHROYER, DA. Establishment of *Wyeomyia mitchellii* on the island of Oahu, Hawaii. *Mosquito News*, 1981; 41:805-806.

SIMEONE, R.M., SHAPIRO-MENDOZA, C.K., MEANEY-DELMAN, D., PETERSEN, E.E., GALANG, R.R., ODUYEBO, T. et al. Possible zika virus infection among pregnant women—United States and territories, may 2016. *MMWR Morb. Mortal. Wkly. Rep.* 2016; 65: 514–519.

TEPPER, N.K., GOLDBERG, H.I., BERNAL, M.I.V., RIVERA, B., FREY, M.T., MALAVE, C. et al. Estimating contraceptive needs and increasing access to contraception in response to the zika virus disease outbreak—Puerto Rico, 2016. *MMWR Morb. Mortal. Wkly. Rep.* 2016; 65: 311–314.

TRPIS M. Breeding of *Aedes aegypti* and *A. simpsoni* under the escarpment of the Tanzanian plateau. *Bull World Health Organ*, 1972; 47:77-82.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. Prevention and control of yellow fever in Africa. Geneva: WHO; 1985.