

## ZIKA E MICROCEFALIA: UMA PANDEMIA EM PROGRESSO

POR MARIA GLÓRIA TEIXEIRA



O Zika vírus (ZIKV) é um arbovírus do gênero *Flavivirus*, isolado pela primeira vez em 1947, na floresta Zika, em Uganda (Dick et al). Possui um único sorotipo e duas linhagens (Africana e Asiática). Vários mosquitos do gênero *Aedes* (*Aedes africanus*, *Aedes luteocephalus*, *Aedes aegypti*, *Aedes albopictus*, *Aedes furcifer*, e *Aedes vittatus*) têm sido encontrados infectados pelo ZIKV, e podem estar envolvidos no seu ciclo de transmissão, embora o *Aedes aegypti* seja considerado seu principal vetor (Ioos et al, 2014). A partir da década de 1960, o conhecimento sobre Zika era apenas de relatos de casos isolados e de pequenos inquéritos sorológicos realizados em comunidades da África e Ásia (Ioos et al 2014; Paixão et al, 2016). Em 2007, ocorreu um surto desta virose na ilha Yap (Micronésia) situada na Oceania (Duffy et al, 2009). A seguir, 2013 e 2014, uma epidemia atingiu a Polinésia Francesa quando 11,5% da população (33.000 casos) buscaram atendimento nos serviços de saúde devido à zika (ECDPC, 2014).

As infecções pelo ZIKV, na grande maioria das vezes, produzem um quadro clínico de curso autolimitado (em torno de três a sete dias) que se caracteriza por exantema pruriginoso acompanhado de febre baixa (ou sem febre), mal estar geral, dor e edema articular, hiperemia de conjuntiva sem secreção (Ioos et al, 2014). Inquérito sorológico realizado em Yap/Micronésia revelou que infecções assintomáticas são frequentes (Duffy et al, 2009). Na epidemia da Polinésia Francesa foi verificado, pela primeira vez, um aumento no número de casos da Síndrome de Guillan Barré (Oehler et al, 2014), que levou à suspeita e posterior confirmação da associação causal deste acometimento neurológico com o ZIKV (Blake et al, 2016). No segundo semestre de 2014, surgiu em cidades do Nordeste do Brasil uma grande concentração de casos de uma doença exantemática de origem desconhecida (DEE), que em abril de 2015 foi diagnosticada como Zika (Campos et al; Luz et al 2015). Além dos casos agudos e da síndrome de Guillan Barré já descritos na literatura, o ZIKV no Brasil foi relacionada à ocorrência de uma epidemia de microcefalia, que eclodiu cerca de um ano após a notificação dos primeiros casos de DEE (Teixeira et al 2016) Este artigo, apresenta uma síntese da história e da atual situação epidemiológica da zika e das malformações congênitas relacionadas ao ZIKV, as evidências que vêm sendo produzidas sobre esta relação causal e discute algumas questões em torno deste evento surpreendente e inusitado, que passou a se ser um dos mais graves problemas para a Saúde Pública do século XXI.

### EMERGÊNCIA DO ZIKV NO NORDESTE DO BRASIL E A TRÍPLICE EPIDEMIA

Os primeiros casos de DEE, procedentes de Natal/RGN, foram notificados ao Ministério da Saúde (MS) em outubro de 2014. À partir de então várias cidades, situadas na mesma região do Brasil, passaram a informar sobre a ocorrência desta doença (Luz et al 2015, Teixeira et al 2016), razão pela qual em fevereiro de 2015 o MS solicitou às Secretarias Estaduais de Saúde que estabelecessem o monitoramento desta doença. Mesmo após a identificação do ZIKV em pacientes residentes em Camaçari/BA (Campos et al 2015) e, a seguir em Natal/RGN, Maceió/AL, Sumaré e Campinas/SP e Belém/PA não foi possível implementar um sistema de vigilância com registros de DEE (como Zika), caso a caso, de modo que não se dispõe de dados epidemiológicos para se estabelecer a magnitude das epidemias de Zika, até o presente momento. De acordo com estimativas preliminares do MS, deve ter ocorrido de 440.000 a 1.300.000 de casos em 2015, com grande concentração em cidades da região Nordeste do Brasil. (ECDPC 2015).

A emergência do ZIKV no Brasil estabeleceu uma situação epidemiológica nunca registrada no mundo ocidental, qual seja, a circulação simultânea de três arbovírus transmitidos pelos mesmos mosquitos do gênero *Aedes*, principalmente o *Aedes aegypti*, no mesmo es-

## Esta é uma síntese da história e da atual situação epidemiológica do Zika e das malformações congênitas relacionadas

paço urbano: Dengue, CHIKV e ZIKV. Estes três arbovírus, atualmente, estão se manifestando sob a forma de epidemias em várias cidades brasileiras, aumentando sobremaneira os problemas de saúde das populações, a demanda aos serviços de saúde e da previdência social. Esta situação não é trivial, não só por ser inédita, mas principalmente pela impossibilidade de contenção, na medida em que não se dispõe de medidas de controle suficientemente efetivas para impedir a circulação destes arbovírus, dois dos quais nunca haviam circulado nas américas (ZIKV e CHIKV), encontrando, portanto, toda a população suscetível. Assim, na medida em que estes vírus vão se disseminando para outras cidades infestadas pelo *Aedes aegypti* e/ou *Aedes albopictus*, as epidemias vão se sucedendo no Brasil, país de dimensões continental onde mais de 80% da população reside em área urbana.

São muitos os efeitos adversos das infecções por estes arbovírus no organismo humano, que vai além das manifestações gerais de febre, cefaleia, exantemas, dores musculares e articulares, dentre outras que surgem na fase aguda destas viroses. De fato, enquanto uma pequena proporção dos casos de dengue evolui para formas hemorrágicas graves de elevada letalidade, a Chikungunya tem a capacidade de perpetuação da resposta inflamatória e evoluir em grande proporção, para formas sub-agudas e crônicas: principalmente em mulheres após os 40 anos. Por sua vez, pacientes acometidos com Zika podem desenvolver a Síndrome de Guillain-Barré, que além de exigir atendimento de alta complexidade, pode resultar em óbito. Por fim, a hipótese do ZIKV ser agente causal de malformações congênitas graves veio tornar mais inquietante e ameaçadora a atual situação epidemiológica desta tríplice epidemia, por colocar sob risco o desenvolvimento cognitivo e motor de parcela importante da nova geração de crianças do Brasil e de outros países das Américas.

### A EPIDEMIA DE MICROCEFALIA

O aumento de nascimentos de crianças com microcefalia em diferentes unidades hospitalares de atendimento materno-infantil, públicas e privadas, em Pernambuco, foi o primeiro sinal de alerta para um dos maiores e mais graves problemas para a Saúde Pública

do século XXI. Os especialistas em neonatologia e neuropediatria nunca haviam se deparado com número tão grande de casos de microcefalia em tão pouco tempo. A Secretaria Estadual de Saúde de Pernambuco (SES/PE) foi então comunicada e o primeiro levantamento constatou a ocorrência de 29 casos de recém-nascidos com período gestacional à termo, que apresentaram perímetro cefálico menor ou igual a 29cm (normal é igual ou maior que 32cm), de mães residentes em diferentes regiões do estado. A SES deu sinal de alerta para a rede de serviços do SUS e notificou o Ministério da Saúde/MS. Imediatamente, no dia 26 de outubro de 2015 uma equipe composta por técnicos da SES/PE, MS e OPAS deu início a investigação epidemiológica do problema.

A microcefalia é uma malformação congênita determinada por problemas genéticos (primárias) ou não genéticos (secundárias). São muitas as causas secundárias exemplo de radiações, drogas, pesticidas, desnutrição grave, infecções congênitas. Estas últimas são provocadas por vários agentes como rubéola, toxoplasmose, citomegalovírus, herpes e sífilis (TORCHES). Exames laboratoriais realizados em Pernambuco em alguns recém-natos com microcefalia e respectivas mães, permitiram afastar, na grande maioria dos casos, as principais doenças infecciosas relacionadas às malformações congênitas que incidem em nosso meio. Contudo um infectologista (Dr. Carlos Brito) alertou para que em uma Unidade Hospitalar de atendimento a emergências infecciosas de Recife, o maior número de casos de DEE/ como Zika havia ocorrido em março daquele ano e levantou a hipótese de aquela concentração de casos de nascimentos de bebês com microcefalia no mês de outubro poderia estar relacionada ao fato das mães encontrarem-se entre janeiro e março no primeiro trimestre da gestação e que pudessem terem sido expostas à infecção pelo ZIKV. Embora não se pudesse descartar outras causas para aquele surto de microcefalia, o raciocínio do profissional era muito lógico do ponto de vista temporal, pois o conceito quando atingido nesta fase embrionária por agentes teratogênicos são mais vulneráveis a ocorrência de malformações.

Desde então, outras evidências, além das acima referidas, da existência da relação entre ZIKV e o aumento dos casos de microcefalia tais como superposição geográfica entre a concentração de casos de microcefalia e a circulação deste agente; detecção de RNA do ZIKV em líquido amniótico de gestantes cujos bebês tinham diagnóstico de microcefalia intra-útero (Schuler-Faccini et al, 2016), em tecido do sistema nervoso central e vísceras de feto que foi a óbito e em material de aborto em tecido placentário e em

## Não dispomos de medidas de controle suficientemente efetivas para impedir a circulação destes arbovírus, dois dos quais nunca haviam circulado nas Américas

recém natos nascidos em outros países cujas mães tinham história de terem sido expostas ao ZIKV no Brasil (Martine et al, 2016; Mlakar et al, 2016; ); morte in vitro de células-tronco neuronais humanas infectadas pelo ZIKV (Garcez PP et al 2016); resultado de estudo de coorte de gestantes do Rio de Janeiro confirma a relação entre ZIKV e malformações (Brasil et al, 2016); inexistência de evidências de relação entre os casos e outros fatores causais a exemplo de pesticidas, medicamentos, imunógenos, etc. Evidentemente, que ainda são necessários a conclusão das pesquisas de cunho epidemiológico que vêm sendo conduzidas com o objetivo de estudar rigorosamente os critérios de causalidade e a existência de interação com outros fatores biológicos e ambientais.

Independente das controvérsias que vêm sendo levantadas sobre a este tema, que têm gerado calorosos debates envolvendo comunidade científica, instituições responsáveis pela Saúde Pública, militantes das causas ambientais e a sociedade como um todo, a epidemia de microcefalia continuou progredindo. Cerca de 6 meses após o alerta epidemiológico da SES/PE todas as Unidades Federadas do país já notificaram casos, distribuídos em 1285 municípios, sendo 897 situados na Região Nordeste. Em síntese, até semana epidemiológica 14 de 2016, foram notificados ao Ministério da Saúde 7015 casos de microcefalia, dos quais apenas 45,3% (3.179) foram investigados e 1.113 confirmados. No que se refere aos óbitos já são 235 notificações com 50 confirmações entre os 80 investigados (MS, 2016). Estes dados nos dá a dimensão da tragédia que está em curso no Brasil e em toda a América Latina, onde já se detectou circulação autóctone do ZIKV em 33 países. A Colômbia primeiro país das américas, após o Brasil, a ser atingido pela epidemia de zika, também já começou a registrar nascimentos com esta temida malformação do SNC (PAHO, 2016).

### DIFICULDADES DE CONTROLE DA TRÍPLICE EPIDEMIA

A ocorrência destas três arboviroses está intimamente relacionada à distribuição e a dispersão do *Aedes aegypti* e também *Aedes albopictus*, vetores comuns aos três agentes. O primeiro, e mais importante transmissor, vem sendo alvo de campanhas e programas de combate desde o início do século XX, obtendo sucesso nos primeiros cinquenta anos, pois ao ser eliminado das Américas possibilitou a erradicação da Febre Amarela urbana, promulgada em 1958 (OPAS, 1958). Infelizmente, a reintrodução e dispersão deste mosquito em muitas cidades situadas nos países nesta região desde

os anos de 1970 foi acompanhada da re-emergência do Dengue (Teixeira & Barreto, 1996). Esta virose foi se expandindo e produzindo epidemias de grande magnitude não só nas Américas, como também em outras regiões do mundo, de modo que na primeira década do ano 2000 passou a se constituir em um dos mais graves problemas de saúde do mundo no campo das doenças infecciosas. A expansão e elevada incidência de Dengue acompanhou a dispersão do *Aedes aegypti*, anteriormente só encontrado nas regiões mais próximas do Equador, e que hoje infesta países situados desde 35° Norte e 35° Sul desta linha (WHO, 2016). Neste cenário, o Brasil vem contribuindo com quase 80% das notificações de dengue das Américas, a cada ano, correspondendo a cerca de 60% dos registros informados à OMS (Teixeira et al, 2009).

Muitos países desenvolvem programas de controle das doenças transmitidas pelos *Aedes* em áreas urbanas, todos baseados no combate sistemático a estes mosquitos, considerado único elo vulnerável da cadeia de transmissão, por não se dispor de drogas antivirais nem de vacinas com a eficácia desejável para uso em Saúde Pública. Contudo, tem sido muito baixa a efetividade das medidas de prevenção que vêm sendo implementadas contra o Dengue que é baseada no combate sistemático aos *Aedes*, que era considerado o único elo vulnerável da cadeia epidemiológica de transmissão. Esta realidade tem sido constatada mesmo em países que adotam eficientes programas de controle vetorial, pois não se tem observado impacto sobre a circulação do vírus do Dengue, como pode ser constatado nas epidemias que se sucedem (Oii, 2006, Teixeira et al, 2009).

Assim, à semelhança do Dengue, não se tem perspectivas a curto ou médio prazo de se interromper, ou mesmo reduzir de modo importante, a circulação do Zika vírus nem do Chikungunya, agentes infecciosos que recentemente vem emergindo e/ou reemergindo em áreas urbanas do mundo ocidental e também têm se revelado com elevada força de transmissão (Duffy et al 2009, Morrison et al 2014, ECDPC, 2014, Luz et al, 2015, Teixeira et al 2015).

A iniciativa adotada pelo Ministério da Saúde do Brasil, em 11 de novembro de 2015, de declarar a epidemia de microcefalia em Emergência de Saúde Pública de Interesse Nacional (Brasil, 2015), foi tempestiva e refletiu competência técnica e aguerrida luta das



Mario Tama / Getty Images

Embora a microcefalia esteja associada a muitas exposições ambientais, alterações genéticas, uso de drogas durante a gestação, além de infecções como rubéola, toxoplasmose e citomegalovírus, a associação com a infecção pelo ZIKV acompanha o aumento de casos de microcefalia e outras malformações neurológicas no Brasil desde 2015

equipes de profissionais de saúde para desenvolver as atividades e responsabilidades inerentes às suas funções, mesmo em circunstâncias tão adversas quanto as que o Ministério da Saúde e todo o SUS vem atravessando nestes últimos tempos. Desde o início, os resultados das investigações epidemiológicas de campo conduzidas, aliadas às contribuições da comissão de especialistas de diversas áreas do conhecimento, permitiram vislumbrar que a epidemia de microcefalia iria progredir e viria a se constituir no maior problema de saúde para a infância a ser enfrentado nesta segunda década do século XXI. Com este senso de responsabilidade e compromisso com a saúde da população os dirigentes do MS foram convencidos a emitir aquela Declaração, logo reconhecida como pertinente pela OMS apenas quatro meses depois (1º de fevereiro 2016) quando esta organização declarou a Emergência de Saúde Pública de Interesse Internacional baseada, principalmente, nas informações epidemiológicas emitidas sistematicamente pelo MS da Brasil.

Considerada uma das maiores tragédias ocorridas na segunda metade do século XX, as malformações congênitas produzidas pela talidomida, droga lançada no mercado a partir de 1956 em cerca de 40 países, atingiu mais de 10 mil crianças em todo o mundo, tendo sido banida do mercado em 1961, interrompendo aquela espantosa epidemia (Vargesson 2015). O ano de 1976 registrou o maior nú-

mero de casos (2419) de poliomielite no Brasil (MS, 1992), doença da infância que produzia importantes incapacidades motoras, mas não comprometia o desenvolvimento cognitivo das crianças acometidas. Se a proporção de casos confirmados da síndrome de Malformações Congênitas produzidas pelo ZIKV entre o total de notificados ao Ministério da Saúde se mantiver, em apenas seis meses 2476 crianças brasileiras serão portadoras desta grave malformação, cujas sequelas impedem o pleno desenvolvimento das suas funções cognitivas, dificuldade que terá repercussões negativas por toda a vida.

Desafortunadamente, não se dispõe de vacina e a efetividade das ações de combate vetorial é muito limitada, significando que, nos dias atuais, não se vislumbra a possibilidade de interrupção da cadeia de transmissão do ZIKV. Ao contrário, a perspectiva é de que haja progressão e expansão para outros municípios do Brasil e também para outros países situados na mesma faixa de risco de ocorrência de Dengue.

Assim sendo, Zika é uma pandemia em progresso e, possivelmente produzirá mais casos que as epidemias acima referidas que atingiram crianças em muitas áreas do globo. Assim, frente a este inusitado e preocupante problema emergente de Saúde Pública, cabe unir esforços de toda a sociedade brasileira para tentar proteger ao máximo as gestantes e também buscar mitigar as dificuldades que as famílias enfrentam para prover os cuidados necessários a estas crianças. Ademais, é premente a necessidade de condução de pesquisas para ampliar o conhecimento sobre as repercussões das infecções do ZIKV no organismo humano e, principalmente, para o desenvolvimento de tecnologias de prevenção e controle destas infecções.

*\*Glória Teixeira é epidemiologista e integrante dos comitês de Avaliação e Controle de doenças zoonóticas do Ministério da Saúde, é ainda professora do Instituto de Saúde Coletiva da Universidade Federal da Bahia e membro da diretoria da Abrasco*

## REFERÊNCIAS

- Blake A, Mons S, Lastère , Roche C, Vanhomwegen J, Dub T et al. Guillain-Barré Syndrome outbreak associated with Zika virus infection in French Polynesia: a case-control study. *The Lancet*, Vol 387 April 9, 2016.
- Brasil, Departamento de Imprensa Nacional/Diário Oficial da União, Portaria Nº 1.813, de 11 de novembro de 2015, Ministério da Saúde).
- Brasil P, Pereira JP Jr, Raja Gabaglia C, Damasceno L, Wakimoto M, Nogueira RM et al. Zika Virus Infection in Pregnant Women in Rio de Janeiro - Preliminary Report. *N Engl J Med*. 2016 Mar 4.
- Butler D. First Zika-linked birth defects detected in Colombia. *Nature*. 10;531(7593):153 March 2016.
- Campos GS, Bandeira AC, Sardi SI. Zika Virus Outbreak, Bahia, Brazil. *Emerg Infect Dis*. 2015; 21(10) : 1885-6.
- Dick GW, Kitchen SF, Haddock AJ. (1952) Zika virus. I. Isolations and serological specificity. *Trans R Soc Trop Med Hyg*. 46(5),509-20.
- Duffy MR, Chen TH, Hancock WT, et al. Zika virus outbreak on Yap Island, Federated States of Micronesia. *N Engl J Med*. 2009;360(24):2536-43.
- Duffy MR, Chen TH, Hancock WT, et al. Zika virus outbreak on Yap Island, Federated States of Micronesia. *N Engl J Med*. 2009;360(24):2536-2543.
- European Centre for Disease Prevention and Control. (2015) Microcephaly in Brazil potentially linked to the Zika virus epidemic [http://ecdc.europa.eu/en/publications/\\_layouts/forms/Publication\\_DispForm.aspx?List=4f55ad51-4aed-4d32-b960-af70113dbb90&ID=1407](http://ecdc.europa.eu/en/publications/_layouts/forms/Publication_DispForm.aspx?List=4f55ad51-4aed-4d32-b960-af70113dbb90&ID=1407)
- European Centre for Disease Prevention and Control. Rapid risk assessment: Zika virus infection outbreak, French Polynesia. 14 February 2014. <http://ecdc.europa.eu/en/publications>. Acessado em 26 de Janeiro de 2016.
- Fundação Oswaldo Cruz (Paraná). Pesquisa da FiocruzParaná confirma transmissão intra-uterina do zika vírus. Available at: <http://www.icc.fiocruz.br/pesquisa-dafiocruz-parana-confirma-transmissao-intra-uterina-do-zika-virus>. Accessed January 29, 2016.
- Fundação Oswaldo Cruz (Paraná). Pesquisa da FiocruzParaná confirma transmissão intra-uterina do zika vírus. Disponível em: <http://www.icc.fiocruz.br/pesquisa-dafiocruz>
- Garcez PP , Loiola EC, Madeiro da Costa RF , Higa L, Trindade P, Delvecchio R, Nascimento JM, Brindeiro RM, Tanuri A, Rehen SK. Zika virus impairs growth in human neurospheres and brain organoids. *Science*. 2016 Apr 10.
- Ioos S, Mallet HP, Leparç Goffart I, et al. Current Zika virus epidemiology and recent epidemics. *Med Mal Infect*. 2014; 44(7):302-7.
- Luz KG, Santos GIV, Vieira RM. Febre pelo vírus zika. *Epidemiol. Serv. Saúde*, Brasília, 24(4):785-788, out-dez 2015.
- MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2016 Jan 29;65(3):59-62. doi: 10.15585/mmwr.mm6503e2.
- Martines RB, Bhatnagar J, Keating MK, Silva-Flannery L, Muehlenbachs A, Gary J, et al. Evidence of Zika virus infection in brain and placental tissues from two congenitally infected newborns and twofetal losses e Brazil, 2015. *Morb Mortal Wkly Rep* 2016;65:1e2.
- Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Informe Epidemiológico Nº 21- Semana Epidemiológica (Se) 14/2016 (03/04 A 09/04/2016) Monitoramento dos Casos de Microcefalia no Brasil. *Bol. Epidemiol*. 2016; 46(34): 1 <http://portalsaude.saude.gov.br/images/pdf/2016/abril/12/COES-Microcefalias---Informe-Epidemiol--gico-21--SE-14-2016--12abril2016--11h24.pdf>
- Ministério da Saúde, Fundação Nacional de Saúde, Centro Nacional de Epidemiologia. Series Históricas de Agravos e Doenças de Notificação Compulsória, por Unidade Federada, Brasil -1968/1979. Informe Epidemiológico do SUS. Ano 1, Nº4, p. 157, set 1992.
- Mlakar J, Korva M, Tul N, Popović M, Poljšak-Prijatelj M, Mraz J1 et al. Zika Virus Associated with Microcephaly *N Engl J Med*. 2016 Mar 10;374(10):951-8.
- Morrison TE. Reemergence of chikungunya virus. *J Virol*. 2014;88:11644-7. <http://dx.doi.org/10.1128/JVI.01432-14>
- Oehler E, Watrin L, Larre P, et al. Zika virus infection complicated by Guillain-Barre syndrome--case report, French Polynesia, December 2013. *Euro Surveill*. 2014;19(9). pii: 20720.
- Ooi EE, Goh KT, Gubler DJ. Dengue prevention and 35 years of vector control in Singapore. *Emerg Infect Dis* 2006; 12:887-93
- Organización Panamericana de la Salud (OPAS). Resolución CSP15.35, DO 27,41. Sept- Oct 1958
- Paixão ES, Barreto F, Teixeira M G, Costa MCN, Rodrigues LC1. History, Epidemiology, and Clinical Manifestations of Zika: A Systematic Review. *Am J Public Health*. 2016 Apr;106(4):606-12.
- Schuler-Faccini L, Ribeiro EM, Feitosa IM, Horovitz DD, Cavalcanti DP, Pessoa A, Doriqui MJ et al, Possible Association Between Zika Virus Infection and Microcephaly - Brazil, 2015. *MMWR* 29;65(3):59-62, 2016 Jan.
- Teixeira MG, Andrade AMS, Costa MCN, Castro JSM, Oliveira FLS, Goes CSB et al. East/Central/South African Genotype Chikungunya Virus, Brazil, 2014. *Emerging Infectious Diseases*. 21 ( 5) p. 906-908, May 2015
- Teixeira MG, Costa MCN, Barreto FR Barreto ML . Dengue: vinte e cinco anos da reemergência no Brasil. *Cad. Saúde Pública*. 2009, vol.25, suppl.1, pp.S7-S18.
- Teixeira MG, Costa MCN, Oliveira WK, Nunes ML, Rodrigues LC. The Epidemic of Zika Virus-Related Microcephaly in Brazil: Detection, Control, Etiology, and Future Scenarios. *Am J Public Health*. 2016 Apr;106(4):601-5.
- Teixeira MG, Barreto ML. Porque devemos, de novo, erradicar o *Aedes aegypti*. *Ciência & Saúde Coletiva* 1996; 1:122-135.
- Teixeira MG, Costa MCN, Barreto FR; Barreto ML. Dengue: twenty-five years since reemergence in Brazil. *Cadernos de Saúde Pública*, 25(Supl.1): S7-S18, 2009.
- WHO. Dengue and severe dengue. Disponível em : <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs117/en/> : Acessado em 12 de abril de 2016.
- Zanluca C, Melo V, Mosimann A, et al. First report of autochthonous transmission of Zika virus in Brazil. *Mem Inst Oswaldo Cruz*. 2015;110(4):569-572.
- Zika virus epidemic in the Americas: potential association with microcephaly and Guillain-Barré syndrome. Stockholm, Sweden: European Centre for Disease Prevention and Control; 2015. Available at: <http://ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/zika-virusamericas-association-with-microcephaly-rapid-riskassessment.pdf>. Acessado em 23 de janeiro de 2016.
- Pan American Health Organization. Zika Epidemiological Update -14 abril 2016 [http://www.paho.org/hq/index.php?option=com\\_content&view=article&id=11599&Itemid=41691&lang=en](http://www.paho.org/hq/index.php?option=com_content&view=article&id=11599&Itemid=41691&lang=en)
- Vargesson N. Thalidomide-Induced Teratogenesis: History and Mechanisms. *Birth Defects Research (Part C)* 105:140-156 (2015).