

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM EPIDEMIOLOGIA



TESE DE DOUTORADO

**Emergência de Saúde Pública de Importância Internacional:
resposta brasileira à síndrome congênita associada à infecção pelo
Zika vírus, 2015 e 2016**

Aluno: Wanderson Kleber de Oliveira
Orientadora: Prof. Dra. Maria Inês Schmidt
Co-orientador: Prof. Dr. Ricardo de Souza Kuchenbecker

Porto Alegre, junho de 2017

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM EPIDEMIOLOGIA



**Emergência de Saúde Pública de Importância Internacional:
resposta brasileira à síndrome congênita associada à infecção pelo
Zika vírus, 2015 e 2016**

Aluno: Wanderson Kleber de Oliveira

Orientadora: Prof. Dra. Maria Inês Schmidt

A apresentação desta tese é exigência do Programa de Pós-graduação em Epidemiologia da Universidade Federal do Rio Grande do Sul para obtenção do título de Doutor.

Porto Alegre/RS, Brasil

2017

CIP - Catalogação na Publicação

Oliveira, Wanderson Kleber de
Emergência de Saúde Pública de Importância
Internacional: resposta brasileira à síndrome
congenita associada à infecção pelo Zika vírus, 2015 e
2016 / Wanderson Kleber de Oliveira. -- 2016.
165 f.

Orientadora: Maria Inês Schmidt.
Coorientador: Ricardo de Souza Kuchenbecker.

Tese (Doutorado) -- Universidade Federal do Rio
Grande do Sul, Faculdade de Medicina, Programa de Pós-
Graduação em Epidemiologia, Porto Alegre, BR-RS, 2016.

1. Epidemia. 2. Anomalias Congênitas. 3. Vírus
Zika. 4. Plano de Emergência. 5. Regulamento
Sanitário Internacional. I. Schmidt, Maria Inês ,
orient. II. Kuchenbecker, Ricardo de Souza,
coorient. III. Título.

Elaborada pelo Sistema de Geração Automática de Ficha Catalográfica da UFRGS com os
dados fornecidos pelo(a) autor(a).

BANCA EXAMINADORA

Prof. Dra. Lavinia Schüler Faccini, Departamento de Genética, Instituto de Biociências, Universidade Federal do Rio Grande do Sul

Dr. Enrique Vázquez, Unidade Técnica de Doenças Transmissíveis e Análise de Situação de Saúde, Organização Pan-Americana da Saúde

Prof. Dr. Bruce Bartholow Duncan, Programa de Pós-Graduação em Epidemiologia, Universidade Federal do Rio Grande do Sul

Dedico esta tese aos meus pais
Marta Pinto de Oliveira e
Otávio Paiva de Oliveira (in memoriam)
e à minha amada esposa
Carolina Oliveira Gontijo

AGRADECIMENTOS

Aos Professores **Dra. Maria Inês Schmidt** e **Dr. Ricardo de Souza Kuchenbecker**, pela atenção e apoio durante todo o período do mestrado e do doutorado.

Aos membros da banca avaliadora, **Dr. Bruce Duncan**, **Dr. Enrique Vazquez** e **Dra. Lavinia Faccini** pela disponibilidade, comentários, apoio e ensinamentos.

Aos professores, funcionários e colegas da turma de 2013 do Programa de Pós-Graduação em Epidemiologia da UFRGS.

Aos amigos do Programa de Treinamento em Epidemiologia Aplicada aos Serviços do SUS - EpiSUS (2001-2003), do Centro de Informações Estratégicas em Vigilância em Saúde – CIEVS, da Vigilância Epidemiológica Hospitalar – VEH e do Sistema de Informação de Agravos de Notificação – SINAN e toda equipe da Coordenação-Geral de Vigilância e Resposta às Emergências em Saúde Pública - CGVR, em especial à Rebeca e Andresa pelo apoio logístico, carinho e atenção.

Aos demais amigos e colegas da Secretaria de Vigilância em Saúde do Ministério da Saúde, da Secretaria de Atenção à Saúde, da Secretaria Executiva, da Anvisa, do Conass, do Conasems, das Secretarias de Saúde dos Estados e Municípios que sempre me apoiaram para superar mais essa etapa.

Aos colegas da Organização Pan-Americana de Saúde, da Comissão de Vigilância em Saúde do Mercosul.

A todos os meus amigos de Contagem/MG, em especial ao meu amigo Francisco Augusto que sempre me incentivou.

Aos familiares, representados por Graça, Rita, Joece, Tia Márcia, Araci, Ronaldo Gontijo, Efrem e Karla, que exercem ou exerceram a docência em sua vida profissional. E às minhas afilhadas Débora e Júlia que atuam na área de saúde e me apoiam sempre.

Muito obrigado!

Sumário

BANCA EXAMINADORA	4
ABREVIATURAS E SIGLAS	8
RESUMO	9
ABSTRACT	11
1. APRESENTAÇÃO	13
2. INTRODUÇÃO	14
3. REVISÃO DA LITERATURA	21
3.1. IDENTIFICAÇÃO E CARACTERÍSTICAS GERAIS	22
3.2. DISPERSÃO DO ZIKA VÍRUS ATÉ 2014	29
3.3. CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS.....	34
3.4. MODOS DE TRANSMISSÃO DO VÍRUS	48
3.5. RESPOSTA À INTRODUÇÃO DO ZIKA VÍRUS NO BRASIL.....	50
3.6. HISTÓRICO DA PREPARAÇÃO E RESPOSTA INTERNACIONAL.....	59
3.7. HISTÓRICO DA PREPARAÇÃO E RESPOSTA NACIONAL	61
4. OBJETIVOS DA TESE	69
5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	70
6. ARTIGO 1	101
7. ARTIGO 2	131
8. CONCLUSÕES E CONSIDERAÇÕES FINAIS	159
9. ANEXO	165

ABREVIATURAS E SIGLAS

AIH	Autorização de Internação Hospitalar
CID-10	Classificação Estatística Internacional de Doenças e Problemas Relacionados a Saúde - Décima Revisão
DATASUS	Departamento de Informática do SUS
DER	Doença Emergente ou Reemergente
ESPII	Emergência de Saúde Pública de Importância Internacional
ESPIN	Emergência de Saúde Pública de Importância Nacional
MS	Ministério da Saúde
ONG	Organização Não Governamental
RSI	Regulamento Sanitário Internacional
SIH	Sistema de Informação Hospitalar
SIM	Sistema de Informação de Mortalidade
SINAN	Sistema de Informação de Agravos de Notificação
SUS	Sistema Único de Saúde
SVS	Secretaria de Vigilância em Saúde
TIC	Tecnologia de Informação e Comunicação
ZIKAV	Zika vírus
OMS	Organização Mundial da Saúde
OPAS	Organização Pan-Americana da Saúde
SciELO	Scientific Electronic Library Online
MEDLINE	Medical Literature Analysis and Retrieval System Online
RESP	Registro de Eventos em Saúde Pública
SINASC	Sistema de Informação de Nascidos Vivos
RT-PCR	Reação em cadeia da polimerase via transcriptase reversa

RESUMO

Introdução: A Emergência de Saúde Pública de Importância Internacional foi declarada pela Organização Mundial da Saúde em fevereiro de 2016, em decorrência da notificação e resposta do governo brasileiro ao aumento da prevalência de microcefalia e outras alterações do sistema nervoso central. Esse evento é considerado uma das epidemias de maior complexidade e impacto da história da saúde pública. **Objetivo:** Descrever os principais marcos da epidemia de Zika vírus (ZIKAV) no Brasil, relacionando às ações de saúde pública adotadas e caracterizar as diferenças regionais com base nas taxas de incidência de ZIKAV em gestantes e de prevalência de microcefalia em casos registrados no Sistema de Informação de Agravos de Notificação e no formulário de Registro de Eventos de Saúde Pública, no período de janeiro de 2015 a novembro de 2016. **Metodologia:** Foi realizada a revisão da literatura nas principais bases de dados e também da literatura cinzenta (protocolos, portarias, manuais e informes) buscando elementos que fundamentaram as ações de saúde pública e fatos que marcaram o histórico desta epidemia no Brasil. Também foi realizada análise descritiva e comparativa das bases de dados do Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN) e do formulário de Registro de Eventos de Saúde Pública (RESP), no Brasil no período de janeiro de 2015 a novembro de 2016. **Resultados:** Em 22 de outubro de 2015, a Secretaria de Saúde de Pernambuco notificou o aumento na prevalência de microcefalia, no Estado. Em 11 de novembro foi declarada a emergência de saúde pública de importância nacional e em 1º de fevereiro de 2016, a Organização Mundial da Saúde declara emergência de saúde pública de importância internacional. Entre 2015 e 2016, foram notificadas 41.473 gestantes com quadro clínico compatível com ZIKAV e, no mesmo período, foram notificados e confirmados 1.950 casos de microcefalia. Destes, 70% foram confirmados por método de imagem. Observou-se que em 2015 a região mais afetada foi a nordeste e em 2016, apesar de não apresentar a mesma magnitude, observou-se uma possível segunda onda de casos de microcefalia a partir do mês de junho, principalmente na região centro-oeste, corroborando com a maior circulação de casos de ZIKAV no primeiro semestre. **Limitações:** O uso de dados secundários (oportunidade, completitude, representatividade, subnotificação etc), a indisponibilidade de testes laboratoriais para ZIKAV, principalmente no início da

epidemia em 2015, o conhecimento limitado sobre a doença e suas consequências, apesar dos avanços nos últimos meses, a indisponibilidade de série histórica de microcefalia e outras anomalias congênitas para essa condição e o proxy de infecção pelo ZIKAV: casos negativos de dengue e chikungunya e microcefalia relacionada à infecção. **Conclusões:** Conclui-se que o desencadeamento da resposta em suas quatro fases operacionais foi oportuno, apesar das limitações do conhecimento; fundamentou-se na Legislação e instrumentos próprios para resposta às ESP e na melhor evidência disponível em cada fase operacional. Até o final de 2016, a magnitude da Síndrome Congênita Associada à Infecção pelo Vírus Zika vírus (SCZ) não apresentou o mesmo padrão observado em 2015, sendo que a região Nordeste apresentou maior magnitude somente na primeira onda (setembro/2015-abril/2016); Em 2016, a região Centro-Oeste apresentou a maior magnitude de casos de SCZ, seguida das regiões Sudeste e Norte. Esse padrão corrobora com onexo causal entre infecção pelo ZIKAV na gestação e a manifestação da SCZ. Muitos avanços foram alcançados nos últimos dois anos. No entanto, ainda há importantes lacunas no conhecimento científico sobre o espectro clínico dessa nova doença e fatores relacionados à transmissão e endemicidade.

Palavras-chave: Zika vírus, Microcefalia, Síndrome Congênita, Emergência de Saúde Pública de Importância Nacional, Emergência de Saúde Pública de Importância Internacional, resposta, vigilância em saúde

ABSTRACT

Introduction: On February 2016, The World Health Organization declared Public Health Emergency of International Concern (PHEIC). This action, due to the Brazilian notification and response, after the prevalence of microcephaly and other Central Nervous System disorders increase in Northeast Region. This event is one of the most complex epidemics of the Public Health history. **Objective:** Describe the sequence of events which occurred from January 2015 to November 2016 in Brazil, as a result of Zika virus outbreaks and the related congenital syndrome; to characterize the main elements of the Brazilian National response to the epidemics describing the course of the dual epidemics of Zika virus (ZIKV) infection during pregnancy and microcephaly, *from the registered cases at Brazilian National Notifiable Diseases Information System (SINAN) and Public Health Events Registry (RESP) forms up to the first anniversary of this declaration in Brazil.* **Methods:** To obtain a comprehensive chronologic description, of the main epidemiologic events and of the Brazilian response, we conducted a literature review and used third party (gray literature), and fundamental elements registered at the Brazilian National Notifiable Diseases Information System (SINAN) and Public Health Events Registry (RESP) from January 2015 up to November 12th 2016. In order to describe the Brazilian response, we divided in four phases the operational response to the emergency in Brazil. **Results:** On October 22nd 2015 the Pernambuco Health Secretary notified the prevalence of Microcephaly increase. On November 11th 2016 the Ministry of Health declared Public Health Emergency of National Concern. On February 1st 2016 the World Health Organization declared (PHEIC) Public Health Emergency of International Concern, 41,473 pregnant women with some clinical signs, compatible with Zika virus, were notified between 2015 and 2016. In the same period, 1,950 cases of Microcephaly were reported and confirmed. From the reported cases, 70% cases were confirmed by imaging method. The Northeast Region was the most affected in 2015 and in 2016, although it did not present the same magnitude, a potential second wave of Microcephaly cases were observed, mainly in the Central Western Region.

Limitations: Secondary data (opportunity, completeness, representativeness, underreporting etc.), the unavailability of laboratory tests for ZIKAV were used, mainly at the beginning of the

epidemic in 2015. The limited knowledge about the disease and its consequences, despite of advanced months at the time being, combined with the unavailability of a historical series of Microcephaly and other congenital anomalies for this condition and the proxy of infection by ZIKAV: negative cases of Dengue and Chikungunya and Microcephaly related to infection.

Conclusion: It was concluded that the triggering of the response, in its four operational phases, was timely despite of the knowledge limitations; it was based on the Legislation and its own instruments to respond to PHEIC, and on the most update existing evidences of the disease (self-limiting), its diagnostic and therapeutic method. To date, the magnitude of congenital syndrome associated with ZIKAV infection (SCZ) in 2016 did not follow the same pattern observed in 2015, and the Northeast Region was the region with the greatest impact of the SCZ epidemic during September 2015 thru April 2016, although with a very low expression in the end of the following year. In 2016, the pattern observed in the Central Western Region, and to a lesser extent in the Southeast and North Regions, corroborates the causal link between ZIKAV infection in pregnancy and the manifestation of Congenital Syndrome, and there are still important gaps as, scientific knowledge about the clinic aspect of this new disease and the related factors to the transmission and endemicity.

Keywords: Zika virus, Microcephaly, Congenital Syndrome, Public Health Emergency of National Importance, Public Health Emergency of International Importance, response, health surveillance

1. APRESENTAÇÃO

Este trabalho consiste na tese de doutorado intitulada “**Emergência de Saúde Pública de Importância Internacional: resposta brasileira à síndrome congênita associada à infecção pelo vírus Zika, 2015 e 2016**”, apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Epidemiologia da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, em 19 de dezembro de 2016.

A tese foi elaborada de acordo com a estrutura e padrões vigentes do PPGEPI/UFRGS. Para facilitar a identificação, as referências bibliográficas estão indexadas em formato numérico no texto e sequencialmente ao final do documento, de acordo com a ordem da apresentação. A tese está organizada em quatro partes, na ordem que segue:

1. Introdução, revisão da literatura, justificativa e objetivos
2. Estudos científicos, em formato de artigos para publicação
3. Conclusões e considerações finais.
4. Referências bibliográficas e documentos de apoio nos anexos.

2. INTRODUÇÃO

As Emergências de Saúde Pública de Importância Nacional ou Internacional (ESPIN ou ESPII), decorrentes de fatores biológicos, geralmente estão associadas aos agentes de doenças emergentes e reemergentes (1). São doenças desconhecidas que foram introduzidas em novos lugares, doenças conhecidas que afetam novas populações suscetíveis, ou que foram reintroduzidas em áreas onde estavam eliminadas, agentes de doenças que sofreram mutações/adaptações resultando em aumento da virulência ou resistência aos medicamentos (2).

O conceito de ESPII passou a vigorar em junho de 2007, no âmbito do Regulamento Sanitário Internacional (RSI), aprovado na Assembleia Mundial da Saúde em 2005, definido por evento extraordinário que constitua risco para a saúde pública de outros países devido à propagação internacional de doença e que, potencialmente, possa requerer uma resposta internacional coordenada (3). Desde 2007, a Organização Mundial da Saúde (OMS) declarou ESPII em apenas quatro ocasiões distintas: em 2009 por Influenza A(H1N1) pandêmica, em 2014 por Poliomielite Selvagem e por Ebola e em 2016 pelo Zika vírus (ZIKAV) (4–7).

O conceito de ESPII estabeleceu um novo marco na saúde pública internacional, pois ampliou a compreensão da emergência para além da epidemia e do dano físico, incluindo situações que possam afetar a saúde humana como no caso dos desastres (naturais e tecnológicos), além de acidentes com produtos químicos, biológicos, radiológicos, nucleares e explosivos (QBRNE) (8).

Durante muitos anos, principalmente entre os séculos XVII e XX, a morbimortalidade humana por doenças transmitidas por vetores ultrapassou todas as outras causas de doenças somadas (9). Entre 1940 e 2004 foram registradas 335

emergências de saúde pública em decorrência de DER, das quais 60% eram zoonoses, sendo os vírus o grupo mais frequente e os arbovírus o de maior carga de doença (1). Ainda hoje, as doenças transmissíveis representam um importante problema de saúde pública, apesar da menor frequência como causa de óbito (10).

Desde a descoberta do vírus da febre amarela no início do século XX até dezembro de 2016, foram identificados e descritos 537 arbovírus, dos quais 120 estão relacionados a doenças em humanos, segundo o Catálogo Internacional de Arbovírus, (<https://wwwn.cdc.gov/arbocat/VirusBrowser.aspx>) (11–13). Em várias partes da região tropical do planeta, circula mais de uma arbovirose em área urbana, principalmente pelos vírus Dengue, Chikungunya, Febre Amarela, Vírus do Nilo Ocidental e recentemente pelo ZIKAV (14). Em decorrência da cocirculação e da semelhança nas características clínicas e laboratoriais de vários arbovírus, é complexa a adoção das melhores medidas de prevenção e controle (15,16). O Brasil é o país com a maior diversidade de arboviroses no mundo e entre os arbovírus de maior importância para a saúde pública brasileira na atualidade destacam-se: os *flavivírus* Dengue, Zika vírus, Febre Amarela e Febre do Nilo Ocidental, além do *alfavírus* Chikungunya (12,14,16,17).

O *flavivírus* Dengue é um dos mais antigos e conhecidos, além de apresentar maior impacto e dispersão, possui quatro sorotipos distintos (DENV-1, -2, -3 e -4), o que representa uma maior complexidade no enfrentamento, podendo estar associados a casos graves e óbitos (11,18). Está presente em mais de 100 países, onde vivem mais de 2,5 bilhões de pessoas (18). Estima-se em 390 milhões de infecções pelo vírus Dengue a cada ano, dos quais 96 milhões apresentam manifestações clínicas de leve a grave (19). No Brasil, nos últimos anos, a doença apresenta tendência de interiorização e de aumento da gravidade (18,20,21).

O *flavivírus* da Febre Amarela foi eliminado de área urbana em 1942, quando foi registrado o último caso em Sena Madureira, no Estado do Acre (16). No entanto, a maior preocupação quanto a essa doença está no risco constante de reurbanização, principalmente em decorrência de surtos em área urbana em países africanos desde 2015 (16). Esta doença é a única que possui vacina disponível na rede pública de saúde (16,22). No entanto, a partir do final de 2016 o Brasil passou a enfrentar a maior emergência de febre amarela desde o início do século XX, afetando áreas que não registravam casos há décadas, como na região litorânea, sendo que até 31 de maio de 2017, foram notificados ao Ministério da Saúde 3.240 casos suspeitos de febre amarela silvestre. Destes, 792 (24,5%) foram confirmados, 519 (16%) casos permanecem em investigação e 1.929 (59,5%) foram descartados (23).

Entre as outras arboviroses, a Febre do Nilo Ocidental é a doença de maior impacto no hemisfério norte, quando a partir de 1999 se espalhou para todos os Estados Unidos da América, a partir do surto em Nova York (11). No Brasil, até outubro de 2016, o único caso registrado de infecção humana foi em 2013 no interior do Estado do Piauí (11,15). Considerando as características virais, padrão de dispersão e as condições socioambientais do Brasil, esse vírus representa alto risco de epidemia no Brasil, com impacto grave na saúde pública (24).

O vírus Chikungunya, apesar de pertencer à família *Flaviviridae* é do gênero *Alfavírus* e desponta como a mais importante arbovirose para o ano de 2017. Esse vírus ocasionou recentemente epidemias explosivas na Ásia e América Central, afetando gravemente a saúde pública e a seguridade social desses países, devido às lesões crônicas no sistema musculoesquelético (11). Diferentes linhagens do vírus Chikungunya foram identificadas no Brasil em setembro de 2014, simultaneamente nos estados do Amapá e Bahia, regiões Norte e Nordeste, respectivamente

(11,15,25). Esse achado demonstra que a introdução dos arbovírus pode seguir diferentes padrões de rota e reforça a necessidade de aprimoramento dos serviços de vigilância.

Para o Brasil e para as Américas, o arbovirus mais recente é o Zika Vírus. Esse vírus pertence ao gênero *Flavivirus*, da família *Flaviviridae*, descoberto em 1947 na Floresta Zika em Uganda, no continente Africano (26). De acordo com as características genotípicas, estudos recentes descrevem três grandes linhagens: a Linhagem Africana II, a Linhagem Africana I e a Linhagem Asiática (27); Sendo que as duas últimas foram descritas fora do continente africano, espalhando-se para Ásia e Américas, a partir de 2007 (28). Desde então o ZIKAV passou a apresentar comportamento epidêmico, gerando surtos em vários países da região do Pacífico e nas Américas (29). O marco dessa mudança de padrão epidemiológico foi o surto na ilha de Yap na Micronésia, em 2007 (30). Esse surto demonstrou o potencial desse novo agente, onde estima-se que 75% da população de Yap/Micronésia tenha sido infectada pelo vírus (28,31). Nos anos seguintes o ZIKAV ocasionou novas epidemias na região do pacífico e novas formas de transmissão foram identificadas, como a transmissão sexual, parenteral e vertical (28,31,32). A partir de 2013, foi observado que o ZIKAV apresentava um espectro de manifestações clínicas muito mais amplo, ocasionando desde infecções assintomáticas, passando por manifestações neurológicas e até malformações congênitas, sendo essa descrita por médicos brasileiros que a identificaram a partir da alteração no padrão epidemiológico de ocorrência de microcefalia no Nordeste, caracterizando uma nova entidade nosológica, a Síndrome Congênita pelo Zika vírus - SCZ (33,34).

A tríplice epidemia ocasionada pela circulação dos vírus Dengue, Chikungunya e Zika compõe o grupo de arboviroses urbanas de maior importância

para a saúde pública na atualidade (11,15). No Brasil, oficialmente, os primeiros casos de infecção pelo ZIKAV foram descritos como doença exantemática por causa indeterminada, identificados a partir do final de janeiro de 2015, na Região Nordeste (35). Foram registrados surtos de doença exantemática indeterminada desde agosto de 2014 no Nordeste (36). No entanto, acredita-se que a introdução do vírus tenha ocorrido entre 2013 e 2014 (37).

Um dos únicos fatores comuns aos vírus Dengue, Chikungunya, Febre Amarela e outras arboviroses é o vetor. Em todos, os mosquitos do gênero *Aedes spp* são os principais vetores, isso significa que as estratégias de prevenção e controle vão impactar nas três doenças, otimizando recursos e esforços, apesar da dificuldade de diferenciação dos três agentes, no âmbito clínico e de vigilância, principalmente em períodos interepidêmicos (11,28,38,39).

A vigilância em saúde das arboviroses é realizada por meio do monitoramento da notificação compulsória de atendimento de casos suspeitos ou confirmados registrados em instrumento padronizado e inseridos no Sistema de Informação de Agravos de Notificação (Sinan), além do monitoramento vetorial e vigilância baseada em eventos a partir de notificação de surtos e identificação de rumores (39–41).

Com o aumento da prevalência de microcefalia ao nascer, a partir de agosto de 2015, médicos do estado de Pernambuco relacionaram pela primeira vez a alteração congênita com a possível infecção pelo ZIKAV durante a gestação, pois havia uma correspondência espaço-temporal com os surtos de doença exantemática, além disso, o Zika vírus era o único elemento novo (42). Em 19 de novembro de 2015, para realizar o monitoramento, investigação, classificação e encerramento dos casos suspeitos para a relação com doença infecciosa durante a gestação, foi desenvolvido um instrumento eletrônico denominado Registro de Eventos em Saúde Pública -

RESP (www.resp.saude.gov.br/microcefalia) (43). Esse instrumento foi criado para ser usado temporariamente no âmbito da Emergência de Saúde Pública, declarada em 11 de novembro de 2015 (44).

Desde a descoberta do vírus em 1942 até outubro de 2016, quando foi realizada a notificação pelo Ministério da Saúde à comunidade internacional, não havia descrição de óbitos ou casos graves da doença, sendo a Síndrome de Guillain-Barré a única manifestação grave, afetando o Sistema Nervoso Central possivelmente associada com a infecção, sendo descrita a partir do surto da Polinésia Francesa (2013), além da descrição de alguns casos no Brasil em junho de 2015 (15,42). No entanto, é sabido desde 1953 que o Zika vírus é neurotrópico (45). Até mesmo a sua caracterização do ZIKAV como uma arbovirose exclusiva é questionável, uma vez que pode permanecer por cerca de 6 (seis) meses no sêmen, colocando a transmissão pessoa a pessoa como um fator importante na cadeia de transmissão, principalmente em áreas endêmicas (29,46,47).

A observação da epidemia de zika vírus no Pacífico demonstra o quanto a comunidade global está interligada e que até mesmo áreas remotas e isoladas podem ser o epicentro de epidemias globais e a emergência de 2015/2016 estabelece uma nova fronteira na história da saúde pública do Brasil e do mundo.

É nesse contexto que a comunidade internacional enfrenta a emergência desencadeando uma profunda revolução no modo de detecção, monitoramento e resposta às arboviroses urbanas e suas consequências, principalmente no âmbito da vigilância em saúde, da assistência materno-infantil, da saúde reprodutiva, do controle vetorial, da mobilização social, da comunicação de risco, dos sistemas de informação, da vigilância sanitária de sangue e hemoderivados, da estratégia de imunização, do laboratório e da capacidade de investigação epidemiológica de campo.

Todos os componentes acima serão afetados pela epidemia e os responsáveis deverão rever os protocolos e incorporar as novas evidências e tecnologias desenvolvidas. Paralelamente, esse vírus trouxe à tona uma série de tópicos para o debate, como a interrupção da gestação, aspectos éticos na pesquisa e uso de medicamentos em fases iniciais de desenvolvimento (48,49).

Esta tese tem como objetivo a revisão e a caracterização das principais evidências relacionadas à introdução do Zika Vírus no Brasil e a resposta do governo brasileiro no âmbito do Sistema Único de Saúde. Esta revisão tem como base toda a literatura indexada nas principais bases de dados, além da literatura cinza, composta por protocolos, websites, portarias e notícias oficiais relacionadas ao evento.

Esse registro é fundamental pois, apesar da atenção inicial que é dada em situações de emergências, o cenário tende a ser esquecido após algum tempo, não gerando aprendizagem e se perdendo diante de novas ameaças.

A tese também tem como objetivo apresentar análises espaço-temporais com base na comparação das taxas de infecção pelo ZIKAV em gestantes e as taxas de microcefalia por região geográfica brasileira, ano e mês. Além disso, busca compreender a relação entre a infecção pelo ZIKAV e a manifestação de microcefalia.

O recrudescimento das doenças indica que não podemos controlá-las e estamos a mercê da natureza, portanto é preciso mais e melhor preparação para responder a essas ameaças. Espera-se que este trabalho contribua com a comunidade científica, gestores, profissionais de saúde e sociedade na preparação e resposta a epidemias futuras, seja pelo ZIKAV ou outros agentes etiológicos, a partir da revisão da literatura sobre o vírus e suas consequências, bem como a caracterização da resposta institucional no âmbito do Sistema Único de Saúde.

3. REVISÃO DA LITERATURA

A presente revisão de literatura, tem como objetivo resgatar 69 anos de história do Zika vírus (ZIKAV), a partir da descoberta em 1947 até novembro de 2016, quando completa um ano desde a declaração de Emergência de Saúde Pública de Importância Nacional no Brasil e o encerramento da Declaração de Emergência de Saúde Pública de Importância Internacional (ESPII) decretada pela Organização Mundial da Saúde (OMS), passando pela descrição ainda incompleta da história da doença e da caracterização do espectro clínico do ZIKAV.

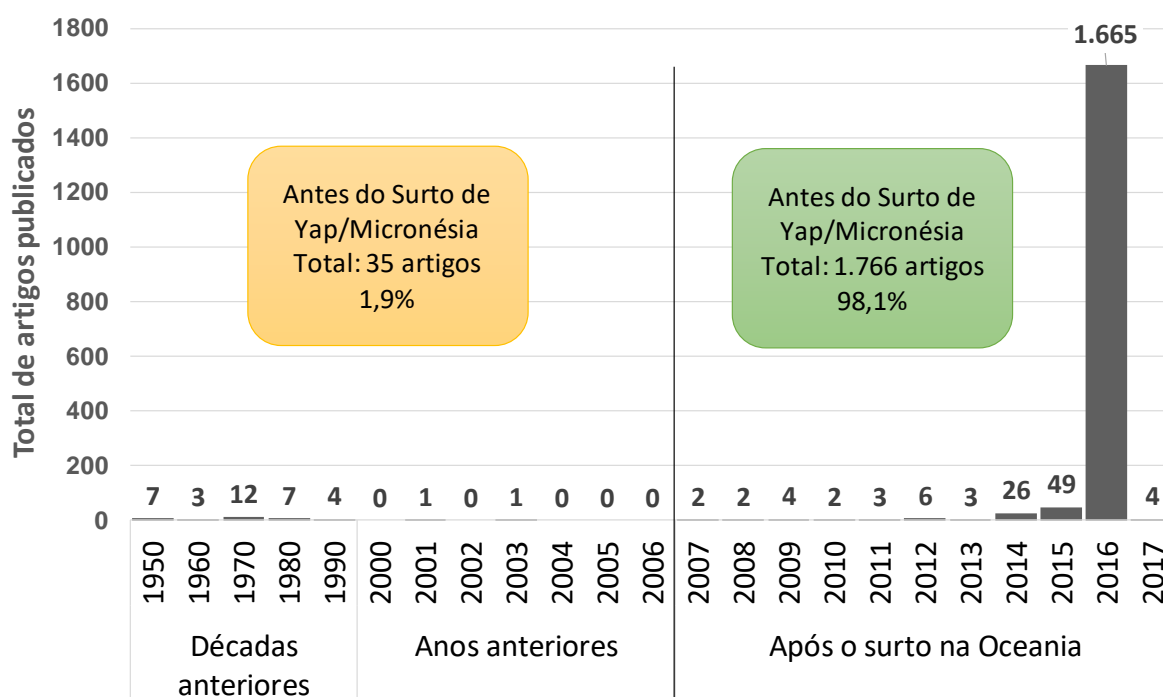
Entre 1952 e outubro de 2016, foram publicados 1.801 artigos, incluindo 4 pré-publicações com termo “Zika virus”, segundo pesquisa realizada nas bases eletrônicas da PubMed, EuroPMC, Global Health Library, SciELO e Embase (Figura 1). Destes, 35 (1,9%) foram publicados nos primeiros 55 anos e 1.766 (98,1%) nos anos seguintes.

O ano de 2007 será considerado como o principal marco histórico da doença, quando um surto de ZIKAV ocorreu entre 1º de abril a 31 de julho de 2007, afetando grande parte da população da ilha de Yap, na Micronésia, no pacífico (50).

A partir do Surto de Yap em 2007, anualmente foi publicado algum estudo. No entanto, somente após o surto na Polinésia Francesa (2013/2014) que o número de publicações aumentou significativamente, atingindo o pico no ano de 2016 com a declaração de ESPII pela OMS.

A magnitude e tendência das publicações corroboram com o impacto que o vírus teve na saúde pública global e a escala de sua importância para a pesquisa e desenvolvimento científico. Possivelmente, esta seja a emergência com a melhor e mais rápida descrição na história da saúde pública.

Figura 1. Total de artigos publicados com o termo “Zika vírus” em qualquer parte da publicação entre 1950 e outubro de 2016.



Fonte: PubMed, Embase, SciELO e Global Health Library - acesso em 01/11/2016

A revisão da documentação não indexada (literatura cinzenta), foi realizada no Google Acadêmico e nos portais da OMS, Organização Pan-Americana da Saúde (OPAS), Centro de Controle de Doenças dos Estados Unidos da América (CDC-EUA), Centro de Controle de Doenças da União Europeia (CDC-Europa), Ministério da Saúde (MS) e Secretarias de Saúde dos Estados e Municípios (SES e SMS).

3.1. Identificação e características gerais

A identificação do ZIKAV teve início em 1936, na cidade de Entebbe, antiga capital de Uganda, com a criação do Instituto de Pesquisa da Febre Amarela (atual Instituto de Pesquisa de Vírus de Uganda), que proporcionou o isolamento, caracterização e catalogação de diversos vírus novos e outros já conhecidos, como os vírus da Febre Amarela e do Vale Rift, que foram amplamente estudados, bem como a identificação de 8 (oito) novos vírus (Tabela 1).

Tabela 1. Relação de vírus e ano do primeiro isolamento entre 1937 e 1947. Entebbe, Uganda.

ID	Nome do vírus	Ano do isolamento
1	Febre Bwamba	1937
2	Nilo Ocidental	1937
3	Floresta Semliki	1942
4	Bunyamwera	1943
5	Ntaya	1943
6	Mengo	1946
7	Uganda S	1947
8	Zika vírus	1947

Fonte: 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

No ano seguinte, em 1937, foi inaugurado o Laboratório do Serviço Especial de Profilaxia da Febre Amarela pela Fundação Rockefeller, dentro do Instituto Oswaldo Cruz, sendo adotada a vacina contra febre amarela pela primeira vez no Brasil (www.fiocruz.br).

O período de 1937 e 1947, foi marcado por eventos antagônicos, ao mesmo tempo em que vários países se enfrentavam durante a Segunda Guerra Mundial (1939-1945), cientistas faziam importantes descobertas na área de virologia. Foi nesse período que muitos arbovírus foram identificados, caracterizados, estudados e catalogados por meio das pesquisas apoiadas pela Fundação Rockefeller no combate à febre amarela e malária, estabelecendo centros de pesquisas virais em várias partes do mundo, incluindo Brasil e Uganda (51).

Em 1947, o pesquisador G. Dick, do Instituto Nacional para Pesquisa Médica de Londres e os pesquisadores S. Kitchen e A. Hadow, da Fundação Rockefeller dos Estados Unidos da América publicaram os dois primeiros artigos da história do ZIKAV, sendo o primeiro sobre o isolamento e o segundo sobre a patogenicidade, no ano de 1952 (26,45). Nesses trabalhos, os pesquisadores descrevem em detalhes as primeiras características desse novo agente etiológico, identificado ao acaso durante

as pesquisas sobre febre amarela, financiadas pela Fundação Rockefeller. A palavra Zika no idioma local significa “coberto”, ou seja, um local com vegetação muito densa.

Em abril de 1947 foi realizado o primeiro isolamento do ZIKAV a partir de amostra do macaco Rhesus 766 (26). Essa pesquisa foi parte do “Programa de Macaco Rhesus Sentinela”, em que foram instaladas 6 (seis) plataformas no dossel das árvores da Floresta Zika em Entebbe, Uganda, como parte das pesquisas de febre amarela (26) (Figura 2).

Figura 2. Imagens da atuação dos pesquisadores da Fundação Rockefeller na Floresta Zika em Uganda.



A. Plataforma de monitoramento



B. Pesquisador Alexander Hadow sob a torre de monitoramento

Fonte: University of Glasgow <http://www.gla.ac.uk/services/library/collections/medicalhumanities/zika/>

No mesmo período, os pesquisadores também estudavam a especificidade sorológica entre os vírus da Febre Amarela e da Dengue a partir de soroneutralização cruzada e conseguiram evidência suficiente para demonstrar que se tratava de um novo vírus (26).

O ZIKAV foi isolado em vetores, cerca de 8 (oito) meses após a descoberta do vírus (26,45,52). O isolamento ocorreu a partir de um lote de mosquitos *Aedes (Stegomyia) africanus* coletados em janeiro de 1948 na Floresta Zika (26). Apesar

disso, não havia evidência até aquele momento se o mosquito era vetor ou não do ZIKAV, em decorrência do modo de exposição e obtenção das amostras (52). A descoberta foi registrada no caderno do entomologista Dr. Alexander Haddow, da Universidade de Glasgow (Figura 3).

Figura 3. Caderno de anotações do Dr. Haddow registrando a descoberta do vírus Zika, em vermelho.

TWENTY-FOUR-HOUR CATCH RECORD												YELLOW FEVER RESEARCH INSTITUTE																							
Catch No.	<i>Sp. of all levels.</i>											Date	<i>11-12-5-1948.</i>											Time Started	<i>15 hours.</i>										
Locality	<i>Zika II.</i>											No. of Catchers	<i>Spec. unit.</i>											Bait-Hours	<i>26.</i>										
Hours L.M.T.	06	07	08	09	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	01	02	03	04	05	Totals										
<i>A. (D.) obscurus</i>																										1									
<i>A. (D.) unipennis</i>																										1									
<i>A. (D.) sanguinipes</i>																										2									
<i>A. (D.) pseudopictus</i>																										4									
<i>A. (D.) maculipes</i>																										4									
<i>A. (D.) ussuriensis</i>	11	4	1	3	2	1		3	3	5	7	8	1	5	4	2	1	9	16	14	11	13	14	33	202										
<i>A. (D.) quinque</i>																										22									
<i>A. (D.) africanus</i>	11	3		5		2	1		1	1		1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	225										
<i>A. (D.) uniformis</i>	2			1		1	2																			33									
<i>A. (D.) vittatus</i>	3	1		1																						16									
<i>A. (D.) albivittatus</i>																										2									
<i>A. (D.) albicinctus</i>																										2									
<i>A. (D.) nigricinctus</i>																										1									
<i>A. (D.) variabilis</i>																										1									
<i>A. (D.) summiti</i>																										1									
<i>A. (D.) longicauda</i>	2	1																								11									
<i>A. (D.) longicauda</i>																										5									
<i>A. (D.) annulipes</i>																										22									
<i>A. (D.) melleus</i>	1																									1									

Weather *Mainly fair, but wind & light rain from 21-22 hours.*

P. 237-2000-10-47

Fonte: University of Glasgow <http://www.gla.ac.uk/services/library/collections/medicalhumanities/zika/>

Em outra etapa da pesquisa, foram incluídas outras cobaias como porquinho-da-índia e coelho, além dos macacos e camundongos (45). Foi a partir dessas observações que muitas características clínicas do vírus foram descritas, segundo observações os anticorpos estavam presentes até 14 dias após a inoculação intracerebral em todos os animais inoculados. Não foi observada muita alteração inflamatória das membranas ou do epêndima (45). Também foi confirmado que o ZIKAV era uma nova zoonose, pois os pesquisadores concluíram que se era possível isolar o vírus dos macacos e com isso fortalecia a evidência de que o vírus infectava naturalmente esses animais na floresta (52,53).

Em 1953, observou-se que os camundongos adultos foram mais resistentes à infecção periférica, mas desenvolveram doença neurológica após infecção intracerebral (54). Esse achado foi uma das primeiras evidências do neurotropismo do vírus. No mesmo ano, as pesquisas iniciais indicavam que o ZIKAV apresentava dimensões menores que outros vírus identificados na mesma área (55). O ZIKAV possui dimensões semelhantes ao vírus da Febre do Nilo, Ilhéus e Uganda S, sendo filtrações no intervalo de 45 a 61 m μ (55). O vírus é um membro do grupo Spondweni vírus, mas apesar do vetor ser o mesmo, os vírus apresentam extensa sequência de nucleotídeos diferentes. (56)

Até 1953 a única relação do ZIKAV com humanos era demonstrada a partir da identificação de anticorpos, que é apenas sugestivo da infecção pelo ZIKAV (52). No estudo, os pesquisadores alertaram para não desconsiderar a resposta imune à vacina contra febre amarela que era amplamente utilizada, principalmente entre os militares, e poderia atrapalhar as interpretações (52).

Segundo um dos estudos, cerca de 1,7% (3/179) das amostras testadas de humanos e 45,5% (30/66) das amostras de macacos apresentaram resultados positivos. Em outro estudo, de 20 soros testados de residentes de Bwamba, na Uganda, os pesquisadores encontraram anticorpos para Zika em 20% das amostras (52). Em inquéritos realizados nesse país, na década de 1950, 6,1% de 99 soros humanos apresentavam anticorpos neutralizantes para o vírus sugerindo que infecções humanas não eram incomuns. Na Tanzânia também foram encontrados casos com anticorpos (52).

Em 1954, durante investigação de Febre Amarela, foram identificados três casos humanos, sendo que em um deles foi confirmado o ZIKAV e em dois foram encontrados títulos de anticorpos. Nesse estudo também se observou a presença de

icterícia nos pacientes, indicando que o vírus também pode ser viscerotrópico, hipótese de hepatite levantada por Macnamara (57).

Em 1956, por meio de experimentos controlados, pesquisadores demonstraram a viabilidade de transmissão do ZIKAV por meio do *Aedes aegypti* pela primeira vez. Segundo os achados, a infecção no vírus persiste por 10 semanas e os mosquitos infectados possuem capacidade de transmissão para o hospedeiro suscetível. No entanto, não tinham certeza da capacidade em condições naturais (58).

Em 1968, na Etiópia, foi identificada a cocirculação dos vírus da Febre Amarela e ZIKAV em uma mesma região. Observou-se frequência maior que esperado para esse vírus (59). Estudos indicam que o ZIKAV pode atenuar a infecção pelo vírus da febre amarela, mas não pode impedir a transmissão (60).

Segundo os entomologistas, nos surtos da Micronésia e Polinésia Francesa foram coletadas várias amostras de *Aedes* spp. para isolamento viral, no entanto nenhuma delas foi positiva para ZIKAV e em muitas ilhas o mosquito é raro ou não pode ser encontrado, sendo essa uma das evidências para a hipótese de que outros mosquitos possam participar da cadeia de transmissão (50,61). Um exemplo da viabilidade de outros vetores estarem envolvidos, foi o isolamento em 1949 do vírus da Febre Amarela em flebotomíneos em Bwamba (62).

No Brasil, o período de 1935 a 1958 foi marcado por uma série de novas descobertas na arbovirologia. Segundo publicação de 1958, a Fundação Rockefeller realizou inquérito sorológico na região de Belém, estado do Pará, e encontrou 4 (quatro) amostras positivas para ZIKAV (63). Possivelmente foi um achado fortuito devido às reações cruzadas com outros flavivírus. No entanto, observa-se e que o ZIKAV já fazia parte da investigação laboratorial adotada (63).

Com base em amostras de surtos ocorridos em 2007 e 2010 no Gabão, foi descrito pela primeira vez a infecção pelo ZIKAV no país e a primeira vez no *Aedes albopictus* (64).

Até 2009 o vírus tinha sido isolado em mosquitos *A. africanus*, *A. apicoargenteus*, *A. luteocephalus*, *A. aegypti*, *A. vitattus*, *A. Furcifer* e *A. hensilii*. Não conseguiram detectar o vírus no *A. hensilii* durante o surto na ilha de Yap. No entanto, o autor destaca a possibilidade de transmissão do *A. aegypti* com baixo nível de viremia (60).

Em 2012, pesquisadores da Singapura comprovaram a suscetibilidade e capacidade de transmissão do ZIKAV por mosquitos *Aedes (Stegomyia) aegypti (linnaeus)*, comprovando que a estratégia de controle do mosquito também tem impacto no controle do ZIKAV (65).

Em estudo publicado em 2014, pesquisadores compararam as diferenças entre as cepas asiáticas e africanas e concluíram que o ZIKAV pode ter sofrido uma série de eventos de recombinação e esse fato poderia explicar o comportamento observado a partir de 2007 (66).

Entre julho e novembro de 2015, pesquisadores do Estado do Ceará realizaram estudos com primatas não-humanos do novo mundo, domiciliados e de vida livre, em que foi detectado o Zika.(67) Esse estudo demonstra o potencial do vírus para manutenção entre animais silvestres, nas Américas.

Em 2016, estudo experimental realizado em Recife, no Estado de Pernambuco, demonstrou a competência do mosquito *Culex quinquefasciatus* na transmissão, no entanto esse achado não foi comprovado em estudos de campo (61)

3.2. Dispersão do Zika vírus até 2014

Em 1954 surgem as primeiras evidências de ocorrência do ZIKAV fora do Continente Africano, a partir dos estudos de Smithburn, sugerindo que o ZIKAV tenha circulado em Malaya e Borneo (58). Em 1969, foi isolado o ZIKAV em mosquitos do gênero *Aedes aegypti* na Malásia (68).

Em 1961, estudos sorológicos apontam prevalência de 80% de adultos com anticorpos contra ZIKAV na região de Keneba na Gâmbia. Essa região fica cerca de 7 mil quilômetros da Floresta Zika em Uganda (69).

Em estudo realizado em 1967, em Guiné-Bissau, observou-se 11% (122/1.154) das amostras sororeagentes contra ZIKAV. Destas, 5% (47) foi da área costeira, 14% (74) do interior e 2% (1) de não residentes. Esse é o primeiro estudo mais detalhado demonstrando a frequência da circulação do ZIKAV (13). No mesmo ano, na Nigéria, segundo dados de Hemaglutinação indireta realizada em amostras coletadas entre 1965 e 1966, em cinco localidades próximas do foco epidêmico de febre amarela, observou-se que a área era hiperepidêmica para arbovírus do grupo B que inclui o ZIKAV e Wesselbron. De 51 pessoas com imunidade por infecção por Febre Amarela (FA), 47 (92%) tiveram dengue 2 e 40 (78%) tiveram anticorpos contra ZIKAV. Entre as pessoas não infectadas por Febre Amarela, 62% (18/29) tiveram anticorpos contra ZIKAV, sugerindo também proteção cruzada de Febre Amarela, ZIKAV e Wesselbron. Segundo os autores isso poderia explicar a ausência de FA em certas regiões geográficas. O inverso também pode ser verdadeiro e esse estudo pode ajudar a reforçar a hipótese da proteção cruzada da vacina contra Febre Amarela para ZIKAV. (70)

Na África, entre 1967-1968, a prevalência de anticorpos neutralizantes de 204 macacos apresentou 68% de positividade para ZIKAV e 3% para FA. Aparentemente ocorreram epizootias de ZIKAV na península de Entebbe nos períodos de 1947-1948, 1956 e de 1962-1963 (62).

Em 1970, no Quênia, foram examinadas 2.698 pessoas, sendo que a prevalência foi de ZIKAV (17,6%), Chikungunya (32,7%), Febre do Nilo Ocidental (FNO) (26,5%) e Febre Amarela (14,3%) (71).

Estudos realizados em 2014 demonstraram que o vírus evoluiu na região de Uganda e se disseminou para a África Ocidental e Ásia na primeira metade do século XX, sem que nesse processo apresentasse clara especificidade por hospedeiro ou espécie vetorial (72).

Em 1975, na Nigéria, segundo dados coletados entre 1964 a 1970 de 171 arbovírus identificados de 15 tipos diferentes foram isolados de humanos na Nigéria. O ZIKAV está entre os menos frequentemente identificados, segundo esse artigo (73). No mesmo ano em Serra Leoa, foi observado que o ZIKAV está ativo na maioria das áreas e do vírus Chikungunya é particularmente ativa nas zonas de planalto e de savana, no Nordeste. (74)

Em estudo realizado em quatro comunidades de Oyo na Nigéria, no ano de 1979. De um total de 10.778 amostras testadas, apenas em duas foi isolado o vírus. Entre 1971 e 1975 foi identificada alta prevalência de anticorpos contra ZIKAV (31%), FA (50%), FNO (46%) e Wesselbron (59%). Testes de neutralização indicaram que 40% dos Nigerianos apresentaram anticorpos neutralizantes para Zika, sendo que 50% tinham anticorpos para ZIKAV apenas ou para ZIKAV e outros flavivírus. Testes apresentaram positividade de 69%. A clínica de zika inclui febre, cefaleia, mialgia e exantema. Os autores acreditaram que os altos títulos de anticorpos contra Zika e

outros vírus relacionados poderiam contribuir para a ausência de febre amarela nessas áreas (75).

Em 1981, na Indonésia, foi descrita a presença do ZIKAV pela primeira vez a partir de estudo realizado em hospital, entre os anos de 1977 e 1978, para identificação de flavivírus. Foram avaliados 30 pacientes que apresentavam quadro agudo ou convalescente no sudeste da Ásia. Os sinais mais frequentes foram febre alta, mal-estar, dor estomacal, anorexia e tontura. A manifestações clínicas diferem das descrições de outros estudos. Nesse artigo, levanta-se a hipótese do *Aedes albopictus* ser o vetor no sudeste da Ásia pela primeira vez (76).

Em 1983, no Paquistão, o Teste de fixação do complemento para oito vírus da família Togaviridae foram estudados em 372 amostras de soro (157 roedores, 172 animais domésticos, 43 seres humanos) e anticorpos para cada vírus testados foram detectados, com taxas de prevalência de 7,8% Nilo Ocidental, 3,2% para encefalite japonesa e 2,4% para ZIKAV. Os anticorpos para cada vírus foram detectados em soros humanos e o estudo levanta a questões sobre o papel dos roedores na epidemiologia dos vírus, incluindo Zika, na manutenção da transmissão (77).

No Gabão em 2007, no estudo retrospectivo foram detectados ZIKAV em seres humanos e mosquitos, e em análise filogenética sugeriu diversificação do ancestral e dispersão ao invés de recente introdução (64).

No Pacífico, foi a partir de abril de 2007, que a epidemia iniciou com quadro de doença exantemática seguida de conjuntivite e artralgia, descrita na ilha de Yap/Micronésia, a suspeita inicial era uma doença “dengue-like”. O autor destaca que várias epidemias de Zika podem ter ocorrido, mas que podem ter sido erroneamente caracterizadas como Dengue devido a reação cruzada. Se a infecção pelo ZIKAV ocorre após uma infecção por outros flavivírus, aumenta-se a reação cruzada no

ensaio IgM. Nesse artigo os autores destacam o baixo nível de viremia. Comprovado pela ausência de isolamento do surto de Yap. Comparando o vírus de Yap com o vírus de 1947 ocorreu uma divergência de 11% na sequência dos Ácidos Nucleicos. No entanto, a sequência dos aminoácidos foi conservada em 96%. Baseado nas características filogenéticas o ZIKAV faz parte dos *Spondweni virus* (SPOV). Foram descritos 3 subclades naquele momento, compondo as linhagens do Leste e Oeste da África, sendo que o vírus de Yap compõe outra linhagem a asiática. (78)

O surto durou de 1 de abril a 31 de julho, sendo que em alguns casos havia anticorpos contra o vírus dengue, mas as características clínicas não eram compatíveis com o padrão conhecido. Foram identificados 49 confirmados e 59 casos prováveis da doença do ZIKAV. Os pacientes residiam em 9 dos 10 municípios em Yap. Erupção cutânea, febre, artralgia e conjuntivite foram sintomas comuns, sem hospitalizações, manifestações hemorrágicas ou mortes devido ao vírus. Estimou-se que 73% (intervalo de confiança de 95%, 68 a 77) dos residentes de Yap com >3 anos de idade tinham sido recentemente infectado com o ZIKAV. *Aedes hensilli* foi a espécie de mosquito predominante. Um médico americano retornou doente para os EUA. (50)

Em 2012, no Camboja, uma criança de 3 anos foi diagnosticada. Após esse achado, cerca de 10.000 amostras foram testadas, sendo esta a única positiva para ZIKAV (79).

Em 2013, foi identificado caso importado na Austrália em um paciente de 52 anos ficou doente após 9 dias viajando para Jakarta, na Indonésia (80).

Após o surto na Polinésia Francesa em 2013, vários surtos ocorreram na Nova Caledônia, Ilhas Cook e Ilha de Páscoa, esta última é um território pertencente ao Chile e os brasileiros são os principais visitantes, justamente no período de verão,

quando ocorreu o surto entre janeiro e maio de 2014, sendo uma possível hipótese de introdução do vírus na América Continental (81–84). A carga de doença pelos arbovírus no Pacífico ainda é desconhecida e mais estudos são necessários, especialmente sobre co-infecção e o efeito da infecção sequencial com vírus diferentes (85).

Em 2014 dois casos importados de zika foram identificados no Japão após viagem realizada entre dezembro de 2013 e janeiro de 2014 (86).

Em 2014, foi identificado o primeiro caso importado no Canadá em viajante procedente da Tailândia (87).

Em novembro de 2014, foi confirmado o primeiro caso importado em viajante alemão retornando da Tailândia (88). No mesmo ano, um viajante procedente do Taiti foi identificado com ZIKAV na Noruega (89).

3.3. Características clínicas

A partir de 1956, as primeiras caracterizações clínicas da doença em humanos foram descritas com base em estudo realizado em voluntário Nigeriano. Após 82 horas da inoculação, observou-se o aparecimento dos primeiros sintomas. O ZIKAV foi isolado durante o período febril. No entanto, o *Aedes aegypti* não demonstrou viabilidade de transmissão para camundongo. Evidenciou-se pela primeira vez a reação cruzada entre os vírus da Febre Amarela e ZIKAV a partir de testes de Hemaglutinação. Esse é um dos estudos que levantam a hipótese de que outros vetores ou meios de transmissão poderiam estar relacionados. (90)

Em 1958 foi descrita pela primeira vez a miosite em camundongos e miocardite com possível observação de edema pulmonar. Nesse estudo, a observação de eventos mais graves em filhotes de camundongos demonstrou as características que o vírus apresentaria a partir do ano de 2015. Observou-se degeneração das células nervosas, especialmente no hipocampo, evidenciado por aumento nuclear com marginação da cromatina e de picnose seguido por cariorrexe, levando à apoptose. (91)

Segundo estudos de soroprevalência o vírus foi identificado em 14 países Africanos, sendo que de 1947 a 2006, menos de 40 casos humanos foram descritos na literatura internacional (28,92–95). Apesar dos estudos anteriores, até 2007 a doença era pouco conhecida do ponto de vista clínico e epidemiológico.

Em 1964, um caso de trabalhador que esteve na Floresta Zika e manipulou amostras com o vírus, apresentou quadro clínico similar ao observado posteriormente de quadro febril moderado de curta duração e exantema maculopapular generalizado

e anticorpos específicos identificados. A fonte de infecção não ficou esclarecida, podendo ter sido infecção vetorial ou ocupacional. (96)

Em 2008, pela primeira vez, foi realizado estudo comparativo de viroses emergentes do sudeste e pacífico com descrição da intensidade dos sinais e sintomas. Para isso, os pesquisadores compararam o ZIKAV isolado na ilha de Yap, na Micronésia, com outros vírus. Naquela ocasião, não se sabia se ocorriam formas assintomáticas da doença, a febre foi classificada com 3+, exantema 3+, artralgia 2+, não havia relato até o momento de encefalite e não tinha estimativa de letalidade ou das apresentações assintomáticas (97).

Em atualização publicada em 2014, as infecções virais normalmente começam nos tecidos periféricos e podem invadir o sistema nervoso dos mamíferos, espalhando-se para o periférico e, mais raramente, para o Sistema Nervoso Central (SNC), apesar de não ser comum que isso ocorra devido às suas barreira naturais (98).

Desde a década de 1950, a partir de modelos animais, se conhecia o neurotropismo do ZIKAV. No entanto, foi a partir de 2014, com o surto na Polinésia Francesa que identificaram a possível relação entre a infecção pelo ZIKAV e a Síndrome de Guillain-Barré (99).

- **Doença aguda pelo vírus Zika**

A infecção pelo ZIKAV pode ocasionar um espectro clínico que varia de manifestação inaparente, sem a percepção da apresentação de sinais ou sintomas, passando por um quadro clínico com manifestações brandas e autolimitadas podendo manifestar-se com complicações neurológicas e também por doença congênita (100–105).

Segundo os poucos estudos disponíveis, as manifestações clínicas em decorrência da infecção pelo ZIKAV são percebidas em cerca de 20% dos casos infectados (106,107). Nesses casos, a doença é autolimitada, na maioria das vezes, durando aproximadamente de 4 a 7 dias, podendo estar acompanhada das seguintes manifestações mais comuns: exantema maculopapular, febre, artralgia, conjuntivite não purulenta, cefaleia, mialgia e prurido (100–105). Além dessas manifestações, também foram descritos casos de Síndrome de Guillain-Barré e outras manifestações neurológicas associadas à infecção pelo ZIKAV (108,109). Na literatura há referência de poucos casos apresentando icterícia, constipação e hematúria (105). Quando infectada, mesmo não apresentando sinais e sintomas aparentes da doença, uma gestante poderá transmitir o vírus para o feto, podendo ocasionar desde o aborto espontâneo, óbito fetal ou anomalias congênitas (100–105).

- **Síndrome congênita do vírus Zika**

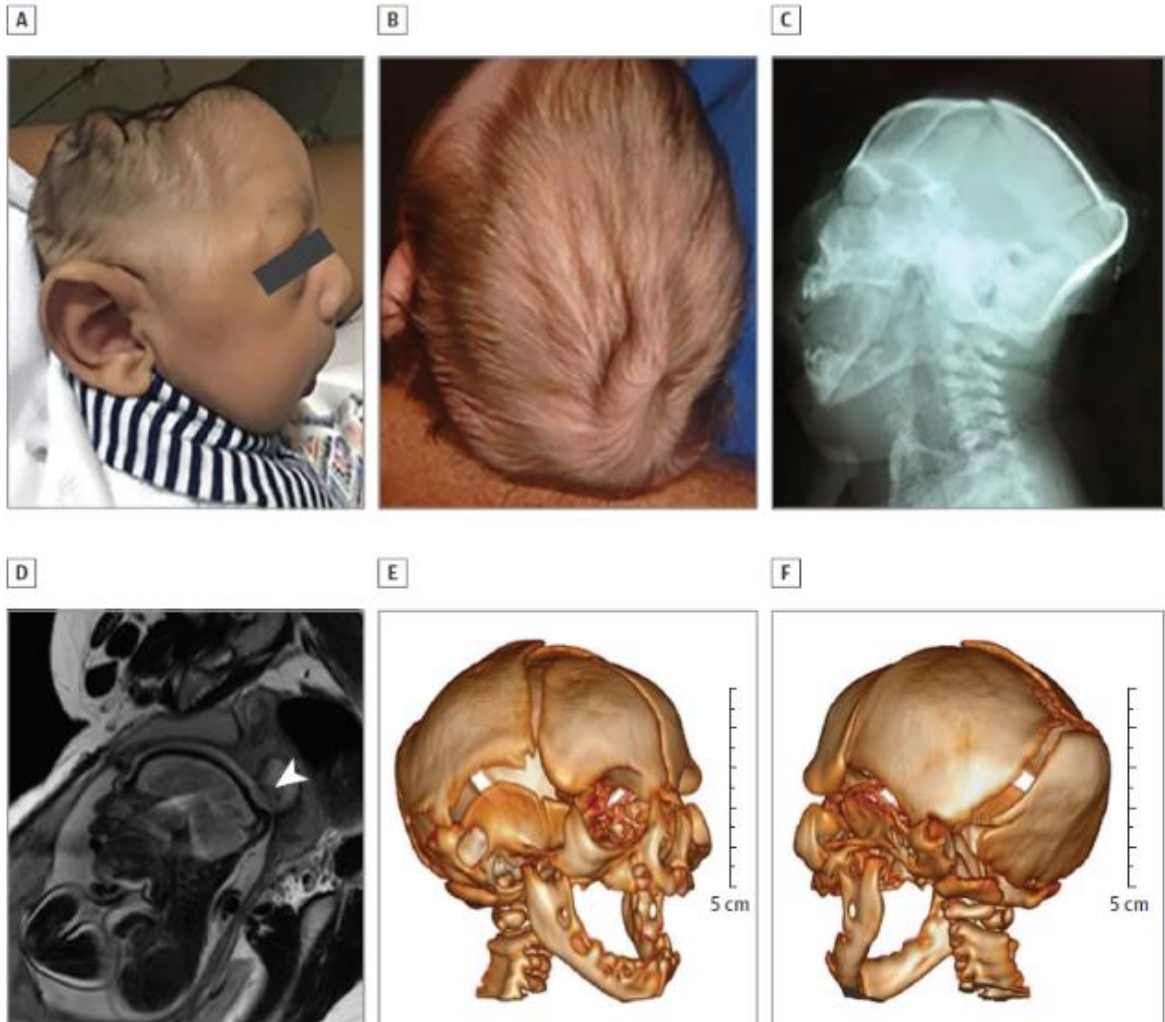
Além da microcefalia congênita, uma série de manifestações, incluindo desproporção craniofacial, espasticidade, convulsões, irritabilidade, disfunção do tronco encefálico, como problemas de deglutição, contraturas de membros, anormalidades auditivas e oculares e anomalias cerebrais detectadas por neuroimagem têm sido relatadas entre neonatos onde houve exposição ao ZIKAV durante a gestação (100–105,110,111).

Os achados de neuroimagem incluem calcificações corticais, subcorticais, malformações corticais, padrão simplificado de giro, alterações migratórias, hipoplasia do tronco cerebral, cerebelo e ventriculomegalia. Embora a microcefalia congênita tenham o achado inicial para o reconhecimento da síndrome, algumas dessas manifestações neurológicas ocorreram sem a microcefalia associada e só se tornaram

evidentes após o nascimento (112–115). Esse achado foi percebido no início da epidemia em decorrência da definição de caso operacional, recomendada pelo Ministério da Saúde, para notificação de microcefalia em crianças com 37 semanas ou mais de gestação, quando a medida do perímetro cefálico fosse 33 cm ao nascer (116).

As anormalidades relatadas de forma consistente nestes lactentes, incluindo achados anormais de neuroimagem, sugerem que uma síndrome congênita, semelhante à rubéola congênita ou infecção por citomegalovírus (CMV), é atribuível à infecção pelo ZIKAV, durante a gestação. Com base numa revisão de estudos observacionais, de coorte e de caso-controle, existe agora um forte consenso científico de que o ZIKAV é uma causa de microcefalia e outras complicações neurológicas que, em conjunto, constituem a **Síndrome Congênita do Zika vírus (SCZ)**.(117–123) (Figura 4)

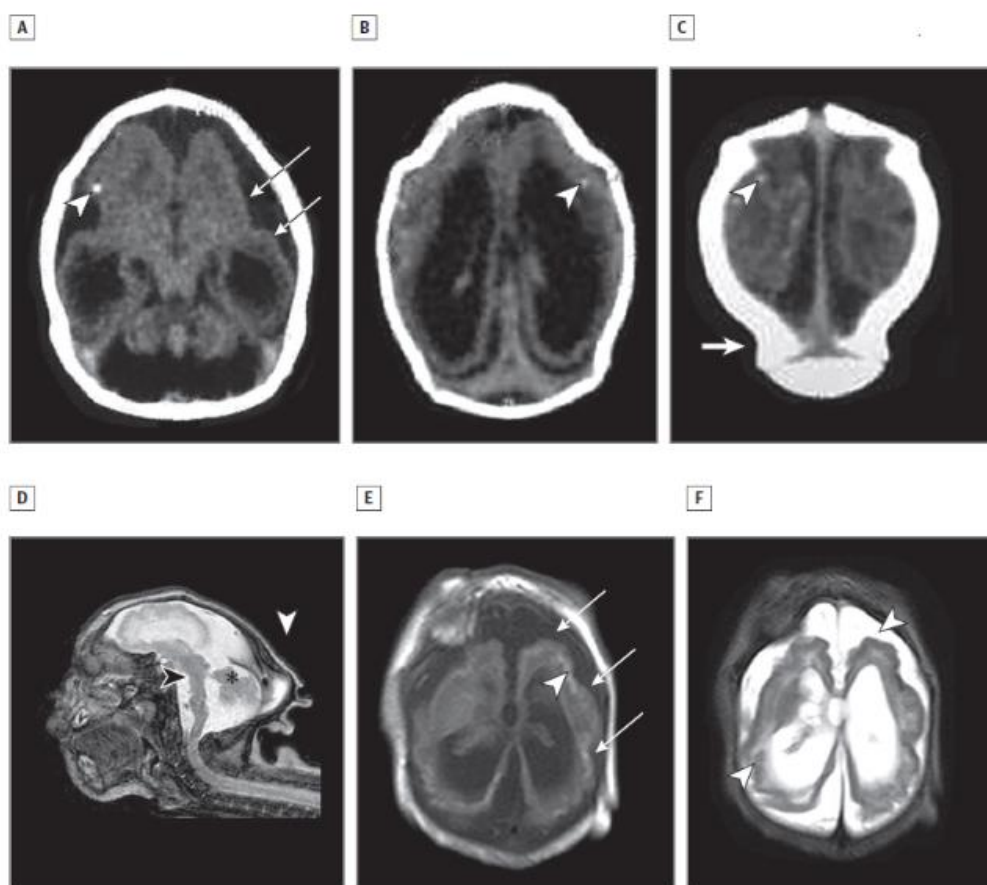
Figura 4. Características do crânio de crianças com Síndrome Congênita associada à infecção pelo Zika vírus, segundo publicação da revista científica JAMA (Journal of the American Medical Association).(124)



Moore CA et al. Characterizing the Pattern of Anomalies in Congenital Zika Syndrome for Pediatric Clinicians. JAMA Pediatr. Publicada em 3/11/2016. DOI:10.1001/jamapediatrics.2016.3982

- **A)** Vista lateral de um RN com infecção congênita pelo ZIKAV. Observe a grave diminuição da abóbada craniana, irregularidade do crânio e rugas do couro cabeludo.
- **B)** Excesso de pelo formando dobra ou rugosidade no couro cabelo de um RN de 3 meses de idade com presumida infecção congênita pelo ZIKAV.
- **C)** Radiografia lateral do crânio de recém-nascido mostrando colapso parcial dos ossos cranianos com occipital proeminente.
- **D)** Imagem de ressonância magnética fetal (RMF) mostrando o mesmo fenótipo com 29 semanas de gestação. A ponta de flecha branca indica área occipital.
- **E)** e **F)** Reconstrução tridimensional do crânio em uma criança de 3 meses mostrando deslocamento descendente dos ossos frontal e parietal enquanto o osso occipital parece estável.

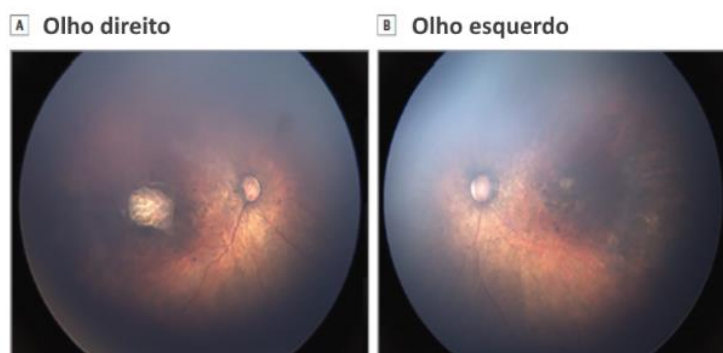
Figura 5. Características das imagens cerebrais de crianças com Síndrome Congênita associada à infecção pelo Zika vírus, segundo a publicação na revista científica JAMA (Journal of the American Medical Association).(124)



Fonte: Moore CA, Staples JE, Dobyns WB, Pessoa A, Ventura C V., Fonseca EB da, et al. Characterizing the Pattern of Anomalies in Congenital Zika Syndrome for Pediatric Clinicians. JAMA Pediatrics

Na tomografia computadorizada de um RN e na Ressonância Magnética de outra criança com exposição pré-natal ao ZIKAV observam-se calcificações pontuais dispersas (observe a ponta das flechas brancas nas imagens com as letras A, B, C e E), a testa está muito baixa e a abóbada craniana é pequena (D) Por aumento do espaço extra-axial e pela ventriculomegalia (observada em todas as imagens), o desenvolvimento do giroscópico é apresenta poucos sulcos (flechas da imagens A e E), o desenvolvimento giral deficiente com córtex irregular, mais consistente com polimicrogiria (flecha da imagem F), Cerebelo pequeno (flecha da imagem D, ponta e asterisco). A "prateleira" occipital causada pelo colapso do crânio é observada em ambos os bebês (flecha da imagem C e D).(124)

Figura 6. Características das imagens de fundo de olho de crianças com Síndrome Congênita associada à infecção pelo Zika vírus, segundo a publicação na revista científica JAMA (Journal of the American Medical Association).



Fonte: Moore CA, Staples JE, Dobyns WB, Pessoa A, Ventura C V., Fonseca EB da, et al. Characterizing the Pattern of Anomalies in Congenital Zika Syndrome for Pediatric Clinicians. JAMA Pediatrics

Imagens de Fundo de olho com grande angular (RetCam) de um menino com Infecção Congênita pelo ZIKAV. A hipoplasia do nervo óptico com o sinal de anel duplo, aumento da proporção copo-disco, vasos sanguíneos atenuados, manchas pigmentares grosseiras e cicatriz corioretiniana na região macular

Figura 7. Características dos membros de crianças com a Síndrome Congênita do Zika vírus. Publicada na revista científica *British Medical Journal*.



Fonte: van der Linden, Vanessa, et al. "Congenital Zika syndrome with arthrogryposis: retrospective case series study." *bmj* 354 (2016): i3899. Publicado em 9/08/2016
doi: <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.i3899>

(A) Contratura na flexão do joelho; (B) hiperextensão do joelho (luxação do joelho); (C) pés torto congênito; (D) deformidades em 2º, 3º e 4º dedos; (E) contraturas articulares nas pernas e nos braços, sem envolvimento do tronco

- **Sobre as anomalias congênitas**

As anomalias identificadas no nascimento compõem um grupo diversificado de distúrbios de origem pré-natal que podem ser causados por defeitos de um único gene, transtornos cromossômicos, herança multifatorial, teratógenos ambientais e deficiências de micronutrientes, afetando a forma, a estrutura e/ou função de órgãos, células ou componentes celulares e que podem surgir em qualquer fase do desenvolvimento fetal, independentemente de terem sido ou não detectados na gestação.(125–127) Doenças maternas como diabetes mellitus, condições como deficiência de iodo e ácido fólico e exposição a medicamentos e drogas recreativas, incluindo álcool e tabaco, além de certas substâncias químicas, traumas e altas doses de radiação são outros fatores que podem causar defeitos congênitos.(128)

As anomalias congênitas podem ocorrer de forma isolada ou associada (duas ou mais anomalias), sendo que nessa última apresentação busca-se o mecanismo etiopatogênico único.(129,130)

No âmbito da fisiopatogenia, as anomalias congênitas podem ser agrupadas em:

- **Malformações:** é um defeito morfológico de um órgão, parte de um órgão ou região maior do corpo resultante de um processo de desenvolvimento intrinsecamente anormal (ex.: alterações cromossômicas e gênicas como fator intrínseco). Ex.: lábio leporino, síndrome de Down etc.(125,129)
- **Deformidade:** forma ou posição anormal de uma parte do corpo causada por forças mecânicas ou traumatismo. Uma estrutura deformada intraútero, que originariamente (geneticamente) estava definida para se desenvolver normalmente e cujo processo de desenvolvimento foi alterado por agentes mecânicos. Ex.: pé torto por miopatia, luxação congênita do quadril etc.(125,129)

- **Disrupção ou ruptura:** é um defeito morfológico de um órgão, de parte de um órgão, ou de uma região maior do corpo resultante do desarranjo do processo de desenvolvimento originalmente normal que fica comprometido por interferência de um **fator extrínseco**: infecções congênicas (rubéola, sífilis, AIDS, citomegalovírus, varicela, toxoplasmose, etc), isquemia intrauterina, radiações ionizantes, outras agressões teratogênicas (drogas como talidomida, aspirina, tetraciclina, calmantes, aminoglicosídeos, quinolonas, hidantoína, warfarina), alcoolismo materno, drogadição (cocaína). Ex.: microcefalia e anormalidades da retina por uso de cocaína, agenesia de segmentos dos membros por uso de talidomida etc.(125,129,131,132)
- **Displasia:** anormalidade na organização celular ao formarem tecidos e seus resultados morfológicos (ex.: hemangiomas, telangiectasias etc.).(125,129)

- **Microcefalia congênita**

A microcefalia congênita é uma condição em que uma criança apresenta a medida da cabeça menor, quando comparada com a de outras crianças do mesmo sexo e idade. A microcefalia é um sinal clínico e não uma doença. O recém-nascidos (RN) com microcefalia correm o risco de atraso no desenvolvimento e incapacidade intelectual, podendo também desenvolver convulsões e incapacidades físicas, incluindo dificuldades auditivas e visuais. No entanto, algumas dessas crianças terão o desenvolvimento neurológico normal.(133) A microcefalia é caracterizada pela diminuição do perímetro cefálico abaixo de dois desvios padrões da média da população em questão para a idade e sexo do indivíduo.(126,130,134)

No Brasil, desde o início da Emergência de Saúde Pública de Importância Nacional (ESPIN), declarada em 11 de novembro de 2015, o Ministério da Saúde

adotou definições operacionais com base na medida do perímetro cefálico, visando identificar o maior número de RN para investigação. Inicialmente, em 17 de novembro de 2015, foi adotada a medida mais sensível de 33 cm para ambos os sexos, considerando como referência as crianças a termo (37 ou mais semanas de gestação).(116) Posteriormente reduziu a medida do perímetro cefálico para 32 cm para crianças a termo, após mais evidências dos estudos de campo, no entanto até esse momento essa medida era adotada para ambos os sexos.(135) Finalmente, em março de 2016, a definição padrão internacional para microcefalia foi adotada, alinhada às orientações da OMS, sendo para crianças a termo 31,5 cm para meninas e 31,9 cm para meninos.(136) Recentemente, em 30 de agosto de 2016, a OMS recomendou aos países que adotem como referência para as primeiras 24-48h de vida os parâmetros de InterGrowth para ambos os sexos.(133,137) Nessa nova tabela de referência, para uma criança que nasceu com 37 semanas de gestação, a medida de referência será 31,2 cm para meninas e 31,5 cm para meninos. No entanto, é preciso que seja consultada a tabela para cada idade e sexo, pois a medida deve ser colhida com a maior precisão possível.

A taxa de prevalência de malformações congênitas ao nascer é heterogênea e está influenciada por fatores geográficos e socioculturais do mundo.(126) Segundo publicação recente, com base nos registros do Estudo Colaborativo Latino-Americano de Malformações Congênitas (ECLAMC), considerando os nascimentos ocorrido em 129 maternidades da América do Sul, sendo 25 (19,4%) no Brasil, entre 1995 e 2012 foram registrados 25.082 malformações em recém-nascidos em um total de 2.557.424 nascimentos (natimortos pesando $\geq 500\text{g}$ e nascidos vivos).(126) As malformações congênitas mais prevalentes por 10.000 nascimentos foram: polidactilia pós-axial (14,7/10.000), Síndrome de Down (12,3/10.000), Hidrocefalia (6,7/10.000), Microtia

(6,5/10.000), Fissura labial com fissura do palato (6,2/10.000), Espinha bífida (5,4/10.000) e Anencefalia (4,7/10.000).(126)

Segundo a OMS, os dados sobre a prevalência ao nascer de microcefalia congênita são limitados. Em todo o mundo, os registros de defeitos congênitos relatam taxas de microcefalia congênita variando de 0,5 por 10 000 nascimentos (0,005%) a 10-20 por 10 000 nascimentos (0,1 - 0,2%), com base em um corte de mais de três desvios padrão, abaixo da média para os padrões ajustados por idade e sexo e incluindo os nascidos mortos e os abortos (mas excluindo a microcefalia associada a anencefalia ou encefalocele).(131,133,138) Na Europa a taxa de microcefalia é estimada em 2,85 (2,69 – 3,02) por 10.000 nascidos vivos.(130)

Segundo o ECLAMC, a estimativa de prevalência de microcefalia congênita ao nascimento no Brasil procurou corrigir as tendências seculares e sazonais existentes bem como o efeito de hospitais com taxas extremas de prevalência por derivação hospitalar resultando numa taxa de microcefalia congênita de 1,98/10.000, variando no intervalo de confiança de 95% de 1.48 a 2.27 por 10.000 nascimentos.(130,134) No entanto, sugere-se que a taxa de 1,98/10.000 pode estar subestimada para os hospitais do nordeste onde a prevalência de microcefalia sempre foi maior que a de hospitais de outras regiões do Brasil.(130)

- **Doenças transmissíveis durante a gestação**

Algumas doenças transmissíveis quando ocorrem durante a gestação, podem ser transmitidas para o feto pela placenta ou pelo canal do parto. A placenta é uma barreira natural contra infecções no feto. No entanto, a presença de certos tipos de anticorpos maternos no recém-nascido indicam a passagem do agente pela barreira placentária e alguns desses agentes apesar de não ter ocasionado doença na mãe,

podem manifestar-se no feto com quadro leve, grave e até fatal, levando ao óbito fetal.(127)

Com a evolução dos métodos diagnósticos e tratamento, na última geração registrou-se progressos importantes na prevenção das infecções congênitas não bacterianas através da utilização de vacina contra a rubéola e o sarampo, na imunoprofilaxia contra a hepatite B, por meio do tratamento de mães infectadas com o vírus da imunodeficiência humana (HIV) e com o diagnóstico e tratamento oportuno da sífilis materna.(132) Além disso, o diagnóstico intrauterino e o tratamento da toxoplasmose congênita, o diagnóstico intrauterino da infecção pelo Parvovírus B19 permite salvar a vida do RN por meio da transfusão uterina, quando necessário.(132) Além disso, danos fetais graves evidentes na ultrassonografia fetal (UF) podem ser atribuídos ao citomegalovírus por culturas de líquido amniótico, além de maior compreensão do risco de infecções pelo vírus *Herpes simplex*.(132)

Até 2015, os patógenos mais frequentemente relacionados às infecções intrauterinas eram a bactéria *Treponema pallidum* que causa a Sífilis (S), o protozoário *Toxoplasma gondii* que causa a Toxoplasmose (TO) e os vírus da Rubéola (R), Citomegalovírus (C), vírus Herpes simplex (H), compondo o acrônimo STORCH.(127,132)

A partir da epidemia de ZIKAV que afetou gravemente o nordeste do Brasil no primeiro semestre de 2015, médicos da região observaram a forte associação das malformações congênitas e condições neurológicas associadas à infecção pelo ZIKAV levantando a necessidade do monitoramento integrado das malformações congênitas decorrentes de infecções durante a gestação, ampliando o acrônimo STORCH com o Zika vírus (Z) – **STORCH+Z**.(43,139–142,118)

Parece que vários fatores estão envolvidos na determinação se o feto será afetado por uma infecção materna, sendo que a gravidade da infecção na mãe provavelmente influencia a gravidade da infecção no feto ou recém-nascido, ou seja, quanto mais grave for a infecção na mãe, mais grave será a infecção no feto.(127)

O tipo de infecção materna é um fator importante, pois certas infecções virais parecem causar uma doença mais grave no feto do que na mãe, como tem sido observado com o ZIKAV.(117,124,127,143) Outras infecções, que podem ser graves na mãe, causam apenas manifestações clínicas menores no feto ou no recém-nascido.(127) O tempo de gestação antes da infecção também é um fator importante, pois parece que o feto seria mais gravemente afetado pela infecção com alguns vírus no início da gestação, enquanto que a infecção com outros agentes poderia causar danos independentemente de quando a mãe se infectou.(127) Apesar de o período embrionário ser considerado o de maior risco para múltiplas complicações decorrentes de processo infeccioso, sabe-se que o sistema nervoso central permanece suscetível a complicações durante toda a gestação, além de afetar outros órgãos e sistemas (Tabela 1).

Tabela 1. Principais achados em crianças com infecções congênicas

ACHADOS	POSSÍVEIS INFECÇÕES CONGÊNICAS
Atraso no crescimento uterino	Rubéola, Citomegalovírus (CMV) e Toxoplasmose
Anemia com hidropisia fetal	Parvovírus B19, Sífilis, CMV, Toxoplasmose
Lesões nos ossos	Sífilis, Rubéola,
Contratura congênita (artrogripose)	Rubéola, Varicela, Coxsackie B, vírus Zika¹
Morfologia do crânio	CMV, vírus Zika¹
Calcificações cerebrais	Toxoplasmose, CMV e Herpes simplex - HSV (usualmente periventriculares), Parvovírus B19, Rubéola, HIV, Vírus da Coriomeningite Linfocitária (CML); vírus Zika¹ (cortical e subcortical, sendo este último o achado único entre as infecções congênicas)
Sequela neurológica	Vírus Zika (sintomas piramidais e extrapiramidais precoces, são incomuns em outras infecções congênicas) , CMV e outras infecções congênicas
Doença cardíaca congênita	Rubéola
Perda auditiva (comumente progressiva)	Rubéola, CMV, Toxoplasmose, Sífilis
Hepatoesplenomegalia	CMV, Rubéola, Toxoplasmose, HSV, Sífilis, Enterovírus, Parvovírus B19
Hidrocefalia	Toxoplasmose, CMV, Sífilis, possivelmente enterovírus
Hidropisia, Ascite, efusão pleural	Parvovírus B19, CMV, Toxoplasmose, Sífilis
Paralisia de membros com atrofia e cicatrizes	Varicela
Exantema maculopapular	Sífilis, Sarampo, Rubéola, Enterovírus, vírus Zika¹
Microcefalia	CMV, Toxoplasmose, Rubéola, Varicela, HSV, Vírus Zika¹
Miocardite/encefalomiocardite	ECHOvirus, Coxsackie B, outros enterovírus
Lesões oculares	CMV, Toxoplasmose, Rubéola, VHS, Sífilis, Enterovírus, Parvovírus B19, vírus Zika¹ (Atrofia corioretiniana e marcação pigmentar focal, ambas afetando a mácula, sendo achado único comparado com outras infecções congênicas)
Insuficiência hepática progressiva e anormalidades da coagulação	ECHOvirus, Coxsackie B, outros enterovírus, HSV, Toxoplasmose
Pseudoparalisia, Dor	Sífilis
Púrpura (normalmente aparece nos primeiros dias)	CMV, Toxoplasmose, Sífilis, Rubéola, HSV, Enterovírus, Parvovírus B19
Vesículas	VHS, Sífilis, Varicela, Enterovírus

Fontes:

- Ford-Jones EL. An approach to the diagnosis of congenital infections. Paediatrics & child health 1999(132)(1) Moore CA, Staples JE, Dobyys WB, et al. Characterizing the Pattern of Anomalies in Congenital Zika Syndrome for Pediatric Clinicians. JAMA Pediatrics 2016(124)

3.4. Modos de transmissão do vírus

- **Transmissão ocupacional**

Em 1973, um trabalhador de laboratório foi infectado por ZIKAV acidentalmente. Ele era vacinado contra FA há cerca de 11 anos e foi revacinado 2 meses antes da infecção. Nesse artigo os autores alertam para as limitações laboratoriais para interpretação dos achados de inquéritos realizados em áreas com circulação de muitos arbovírus. (144)

- **Transmissão sexual**

Em 2008, nos EUA surgiram as primeiras evidências de transmissão sexual, a partir de cientista americano que contraiu o vírus no Senegal e transmitiu este arbovírus para a esposa depois de seu retorno para casa. O contato direto é apontado como a via de transmissão, provavelmente como uma infecção sexualmente transmissível (32). Esta foi a primeira ocorrência e posteriormente foram identificadas outras situações que comprovaram a transmissão sexual (145,146).

- **Transmissão vertical**

Em 2002, foi publicada transmissão vertical, de mãe infectada pelo Vírus da Febre do Nilo Ocidental para seu filho, nessa situação a criança apresentou exame clínico normal. No entanto, em exame oftalmológico apresentou corioritinite e alterações cerebrais na Ressonância Magnética, incluindo perda de matéria branca bilateral no lobo occipital e temporal e mudanças císticas em um dos lobos consistente com destruição cerebral. O vírus foi identificado por exame sorológico (IgM) na criança (147). Este foi um dos primeiros achados envolvendo infecção por flavivírus.

Em 2014, no surto da Polinésia Francesa, estudaram características clínicas e laboratoriais de duas mães e seus recém-nascidos que tiveram infecção ZIKAV confirmada por RT-PCR realizada em soro coletado dentro de quatro dias pós-parto na data. Neste estudo a infecção dos lactentes provavelmente ocorreu por transmissão transplacentária ou durante o parto, a primeira publicação que alertaria sobre a possibilidade de transmissão vertical (148).

Em 2015, a partir da identificação do ZIKAV no líquido amniótico e da investigação dos casos na região nordeste comprovou-se a transmissão vertical do ZIKAV durante a gestação. (122)

- **Transmissão parenteral**

Na Polinésia Francesa, entre novembro de 2013 e fevereiro 2014, 3% (42) de 1.505 doadores de sangue, embora assintomáticos no momento da doação de sangue, apresentaram resultados positivos para ZIKAV por PCR, indicando a transmissão por transfusão de sangue (149). Em março de 2015, foi registrado o primeiro caso de transmissão de ZIKAV por transfusão, em Campinas, no Estado de São Paulo (150).

3.5. Resposta à introdução do Zika vírus no Brasil

- **1ª fase – Jan-Jun de 2015 – Surtos de Zika vírus**

O primeiro rumor relacionado à epidemia de ZIKAV foi detectado a partir de surto de doença exantemática, em 9 de fevereiro de 2015, nas cidades de Caxias e Barra do Corda, no Estado do Maranhão, por meio da estratégia de Vigilância Baseada em Eventos (VBE), adotada pela Rede Nacional de Centros de Informações Estratégicas de Vigilância em Saúde (Rede Cievs).(41,151) Estes mesmos eventos também foram detectados pelo Ponto de Contato Regional para o Regulamento Sanitário Internacional (RSI), na Organização Pan-Americana de Saúde (OPAS), em Washington, nos Estados Unidos da América.(152)

Segundo relatório da investigação de campo registrado no SIME, realizada por autoridades do Maranhão, os primeiros casos foram identificados em Barra do Corda e Caxias, cerca de 260 quilômetros de distância uma da outra, ambas no interior do estado. De janeiro a março de 2015, foram identificados 485 casos suspeitos, sendo 0,4% (2) em janeiro, 65,8% (319) em fevereiro e 33,8% (164) em março, com pico na semana epidemiológica 8, com 36,3% (176) casos registrados. O sexo feminino representou 64,3% (312) dos casos e, segundo os sinais e sintomas, 85,6% (415) apresentou prurido, 58,1% (282) exantema, 29,5% (143) febre, 19,6% (95) artralgia, 11,8% (57) cefaleia, 3,1% (15) vômitos e 2,9% (14) náuseas. A faixa etária mais acometida foi de 1 a 10 anos de idade, com 33,4% (162) casos registrados, com amplitude de menor de 1 a 71 anos. Segundo as autoridades locais, acredita-se que quase a totalidade dos 85 mil habitantes de Barra do Corda foi exposta ao vírus, considerando que o índice de infestação predial do *Aedes aegypti* era de 4%, em

média, no município. Este registro histórico é a primeira referência do surto de ZIKAV no Brasil.(153)

No mesmo período, outros rumores de surtos com clínica semelhante foram detectados e notificados pelos CIEVS dos Estados de Sergipe (SE), Pernambuco (PE) e Bahia (BA), com emergências registradas nas regiões metropolitanas e interior.(154–156)

Em 1 de abril, durante reunião técnica na região nordeste, especialistas relataram surtos similares também nos Estados de Alagoas (AL) e Rio Grande do Norte (RN), apresentando manifestações clínicas que não se assemelhavam aos quadros de dengue e chikungunya. Não havia sido observado casos graves, associados ao choque, derrames cavitários ou dores articulares de grande gravidade, como seria previsto nos casos de chikungunya.(157) Segundo o anexo II do RSI, o surto foi avaliado pelo Ministério da Saúde apenas como evento incomum ou inesperado, até aquele momento, não configurando como potencial emergência de saúde pública.(152)

Segundo relatório da reunião virtual com a Rede CIEVS, realizada em 1º de abril de 2015, consta que Pernambuco identificou 1.112 registros de casos de doença exantemática por causa indeterminada e, destes, apenas 20 relatavam febre. Os casos começaram a ser identificados em dezembro de 2014 e 86% não eram reagentes ao teste laboratorial NS1, específico para dengue. O Rio Grande do Norte foi o primeiro estado a suspeitar de ZIKAV, sendo que os primeiros casos no estado foram notificados em agosto de 2014. Na Bahia e Maranhão os casos e as primeiras notificações ocorreram em dezembro. A partir dessa reunião, foi elaborado o primeiro “Roteiro de Investigação de Doença Exantemática a Esclarecer”, desenvolvido pelo

Programa de Treinamento em Epidemiologia de Campo do Brasil (FETP-Brasil), denominado EpiSUS.(158)

Neste roteiro estava prevista a investigação dos principais agentes etiológicos relacionados ao exantema, como: Sarampo, Rubéola, Parvovírus B19, Chikungunya, ZIKAV, Dengue, outros arbovírus e enterovírus, além das causas não infecciosas e histórico vacinal.(159,160) A investigação conjunta foi iniciada em 17 de abril, simultaneamente nos Estados do Maranhão, Paraíba e Rio Grande do Norte, e posteriormente em Pernambuco, Bahia, Sergipe e Piauí. Os estados mais afetados pela doença criaram Centros de Operações de Emergência em Saúde Pública (COES) para gerenciar a emergência, com base no Plano de Resposta às Emergências, incluindo a adoção de orientações locais para notificação.(161)

A primeira ocorrência registrada fora da região Nordeste foi notificada em 9 de abril pelo Estado do Rio de Janeiro, 2 (dois) mil quilômetros de distância de Pernambuco.(153)

Em 23 de abril, a Secretaria de Estado de Saúde do Piauí notificou dois casos de doença exantemática aguda acompanhada por manifestações neurológicas, de causa desconhecida. Na ocasião, o neurologista considerou a hipótese de infecção pelo ZIKAV a partir da apresentação de exantema precoce como manifestação cardinal, febre e artralgia/artrite pouco proeminentes.(162) Até este momento, a doença já afetava cerca de 6.807 pessoas nos Estados da Bahia, Maranhão, Rio Grande do Norte, Sergipe e Paraíba.(163) Não foram registrados casos graves ou óbitos relacionados. A faixa etária era de 20 a 40 anos de idade, variando de 4 meses a 98 anos de idade. Os sinais clínicos mais frequentes eram: exantema maculopapular pruriginoso, febre baixa ou ausência de febre, seguidos de cefaleia, hiperemia conjuntival não pruriginosa e não purulenta, dor e edema nos punhos e tornozelos,

com regressão espontânea em torno do sétimo dia de doença, mesmo sem intervenção clínica.(163,164) Na maior parte das situações, os pacientes não procuravam os serviços de saúde, mas quando eram consultados, o principal motivo era o desconforto para dormir em decorrência do prurido, mas eram medicados e recebiam alta com diagnóstico de virose indeterminada.(38,156)

Os eventos permaneceram sem causa definida até 29 de abril de 2015, quando foi divulgada a confirmação do ZIKAV nas Américas, a partir de sete pacientes residentes no município de Camaçari, na Bahia.(38,165) Em 15 de maio de 2015, o Ministério da Saúde divulgou nota informativa orientando sobre a notificação de casos suspeitos de ZIKAV no Sistema de Informação de Agravos de Notificação (Sinan).(166)

Em 14 junho de 2015, foi realizada reunião nacional com especialistas em Fortaleza, no Estado do Ceará, com a finalidade de discutir a situação epidemiológica da época e estabelecer o modelo de vigilância de ZIKAV que seria implantado.(167) Com base no conhecimento até aquele momento, características clínicas da doença e limitações laboratoriais, foi acordada a adoção de vigilância baseada em unidades sentinelas, visando monitorar a tendência e identificação de casos graves que cursavam com síndrome neurológica.(168)

- **2ª Fase – Jul-Dez de 2015 – ESPIN**

A partir de julho de 2015, concentrou-se o maior número de casos de manifestações neurológicas com histórico de doença exantemática prévia nos estados da Bahia, Pernambuco e Piauí, com uma média de 24 dias (variando de 4 a 60 dias) entre a infecção e a manifestação.(38,169) Na Bahia, até 13 de julho, haviam sido identificados 76 casos de manifestações neurológicas, sendo que 55,3% (42/76)

foram confirmados como Síndrome de Guillain-Barré (SGB), 32,9% (25/76) permaneciam em investigação, 6,6% (5/76) foram confirmados para outras síndromes neurológicas e 5,3% (4/76) foram descartados. Entre os casos de SGB, com base nos históricos clínicos, 61,9% (26/42) apresentaram sintomas compatíveis com febre pelo ZIKAV ou dengue. Segundo a distribuição dos 42 casos de SGB, 71% dos registros identificados eram de residentes da capital Salvador e região metropolitana. No mesmo período foram identificados três (3) óbitos noticiados como SGB, que foram investigados e descartados para SGB como para outros eventos neurológicos. Esses achados foram complementados com a identificação, pela Universidade de Pernambuco, de ZIKAV em uma (1) amostra de líquido cefalorraquidiano (LCR) e três (3) de soro proveniente de pacientes com quadro agudo de Síndrome Neurológica e histórico de doença exantemática prévia.

Não era possível precisar se a identificação dos casos se dava pela maior sensibilidade do sistema, bem como se o achado fazia parte da linha de base local ou se realmente estavam associados ao ZIKAV ou outro agente etiológico. Até aquele momento, o único modo de monitorar as neuropatias era por meio da vigilância de paralisias flácidas agudas, criada para o monitoramento de poliovírus. No entanto, era limitada à faixa etária de até 15 anos de idade.

Em 22 de outubro de 2015, o Ministério da Saúde foi notificado pela primeira vez a respeito de 26 neonatos com microcefalia, atendidos em diferentes hospitais especializados do estado de Pernambuco, públicos e privados. Segundo a notificação, os neonatos apresentavam acentuada microcefalia, geralmente com perímetro cefálico (PC) menor que 29 cm, abaixo do percentil 5 das curvas de referência para PC da OMS. Os neonatos apresentavam suturas consolidadas e fontanela anterior

extremamente pequena, dificultando em alguns casos a realização da ultrassonografia transfontanela no período neonatal.

Nas primeiras notificações, segundo a equipe médica composta por neonatologistas e neuropediatras, os exames clínicos e neurológicos tinham resultados normais, exceto pela microcefalia. A maioria dos recém-nascidos era a termo ou próximo de termo, com excelente sucção, quase todos em aleitamento materno exclusivo. A ultrassonografia transfontanela apresentava algumas características em comum: microcalcificações periventriculares, hipoplasia de vértex cerebelar e, em alguns casos, lisencefalia, compatível com algumas ultrassonografias fetais realizadas durante a gestação.

Em 23 de outubro de 2015, após avaliação de risco e com base no artigo 7º do RSI que prevê o “Compartilhamento de informações durante eventos sanitários inesperados ou incomuns”, o Brasil enviou à OMS informações sobre a identificação de evento incomum/inesperado em território nacional, devido a ocorrência de casos de microcefalia em Pernambuco. Com base no Anexo II, o evento ainda não podia ser caracterizado como potencial ESPII. Em 26 de outubro, foi realizada a primeira reunião de resposta local em Pernambuco com gestores e especialistas, visando a formação de força tarefa de investigação com apoio da Equipe de Resposta Rápida da Secretaria de Vigilância em Saúde (SVS) do Ministério da Saúde, composta por técnicos do EpiSUS.

Até 19 de novembro de 2015, a única fonte de registro de microcefalia era o Sistema de Informações de Nascidos Vivos (SINASC). No entanto, esse sistema não possui informações sobre sinais e sintomas, além de não disponibilizar campo para registro do perímetro cefálico. Segundo análise preliminar do Sinasc, observou-se alteração do padrão epidemiológico da ocorrência de microcefalia no mês de outubro

de 2015, em comparação com dados históricos.(43) Os registros do SINASC demonstraram que, com dados parciais de janeiro a setembro, foram observados 20 casos de malformações congênitas, sendo 70% em agosto e setembro. Os registros nos anos anteriores, no mesmo período, foram de 5 casos (2011), 9 (2012), 10 (2013) e 12 (2014).

Com base na avaliação de risco, o Ministério da Saúde declarou Emergência de Saúde Pública de Importância Nacional (ESPIN) em 11 de novembro, por meio da Portaria nº 1.813/2015, visando instituir o Centro de Operações de Emergências em Saúde Pública (COES) e propondo a adoção de medidas extraordinárias para resposta à emergência, conforme previsto na norma.(161,170) Esse dispositivo foi adotado pela primeira vez na história da saúde pública brasileira e estava previsto no Decreto Presidencial de 2011, que estabeleceu a ESPIN.(161)

Nas primeiras semanas de resposta à emergência, foi publicada pela SVS/MS a Nota Informativa nº 01, de 17 de novembro de 2015, orientando os procedimentos preliminares a serem adotados para a vigilância dos casos de microcefalia no Brasil, com a definição de caso operacional para notificação de recém-nascido pré-termo e termo. Nessa primeira publicação, adotou-se parâmetros mais sensíveis para captura do maior número de casos, justificado pelo desconhecimento do fator causal dessa alteração congênita, sendo considerado para notificação todos os recém-nascidos com menos de 33cm para ambos os sexos.(116) Na mesma semana também foi disponibilizado o formulário eletrônico para registro de casos de microcefalias e/ou alterações de Sistema Nervoso Central, denominado Registro de Evento de Saúde Pública (RESP), estabelecido como plataforma eletrônica para situações de emergência. Esse instrumento entrou em produção no dia 19 de novembro de 2015.(43,116)

Em 27 de novembro, uma nova notificação com a atualização de risco foi enviada à OMS, classificando o evento como potencial ESPII. Essa atualização ocorreu após a confirmação de identificação do ZIKAV em tecido de pacientes que evoluíram para óbito, sendo dois adultos e um recém-nascido com microcefalia. Este foi o primeiro registro de óbitos associados à infecção pelo ZIKAV na história.

Com base nessas informações e nos resultados das investigações de campo, o evento foi considerado como potencial ESPIN, pois atendia aos critérios: A) Impacto Grave sobre a Saúde Pública: pela presença do vetor em todo o território nacional, o representava um risco significativo tanto para a saúde pública nacional quanto internacional, apesar de poucos óbitos terem sido identificados. Além disso, a ocorrência de surtos de ZIKAV no Brasil estava concentrada em população vulnerável sem exposição anterior ao vírus e em regiões de alta densidade populacional; B) Evento incomum ou inesperado: não se esperava óbito ou infecção congênita pelo ZIKAV e C) Risco significativo de propagação internacional: Por ser agente transmitido por vetores que estão presentes em todos os países da região, pela identificação do vírus em Pedro Juan Caballero na fronteira do Brasil com o Paraguai, além de casos suspeitos na Cidade do Leste e Concepción desse país.

Em 30 de novembro de 2016 foi estabelecido um plano nacional e intersetorial para o enfrentamento da emergência, com a participação de todos os órgãos do Governo Federal e, em 4 de dezembro, as Forças Armadas chegaram ao estado de Pernambuco para apoiar as ações de combate ao vetor. Em dezembro, foi convocada reunião com representantes de todos os órgãos do governo federal e elaborado o “Plano Nacional de Enfrentamento do Aedes e suas consequências”.

- **3ª fase – Jan-Jun de 2016 – ESPII**

No início de janeiro de 2016, os achados em amostras de tecido de recém-nascidos e fetos que evoluíram para óbito foram publicados. Esse resultado foi fundamental para o envolvimento do governo americano e comunidade internacional na resposta à emergência e fomentou a avaliação da OMS para a declaração de emergência.(171) No mesmo mês, em reunião do comitê de especialistas foi recomendada a alteração da estratégia de vigilância sentinela para vigilância universal para ZIKAV em todo o Brasil, com indicação de testes laboratoriais para todas as gestantes, crianças com alterações congênitas, casos com sintomas neurológicos suspeitos de ZIKAV.

Em 27 de janeiro a Polinésia Francesa notificou casos de Síndrome de Guillain Barré com frequência 20 vezes superior aos anos anteriores. Com base na situação epidemiológica do Brasil e da Polinésia Francesa, em 1 de fevereiro de 2016, com base na avaliação de risco do anexo II do Regulamento Sanitário Internacional, a OMS declarou Emergência de Saúde Pública de Importância Internacional.(7)

Em março de 2016, um novo protocolo de vigilância e atenção à saúde foi publicado, alterando as definições de casos, adotando-se os parâmetros de Intergrowth e medida de perímetro cefálico menor ou igual a -2dp, segundo idade e sexo.

3.6. Histórico da preparação e resposta internacional

As sociedades enfrentam emergências em saúde pública desde as primeiras organizações sociais. Um dos primeiros relatos sobre emergências em saúde pública constam da descrição de Tucídides no registro histórico da Guerra do Peloponeso, "Os médicos nada podiam fazer, pois de princípio desconheciam natureza da enfermidade e além disso foram os primeiros a ter contato com os doentes e morreram em primeiro lugar. A ciência humana mostrou-se incapaz; em vão se elevavam orações nos templos e se dirigiam preces aos oráculos. Finalmente, tudo foi renunciado ante a força da epidemia". Esse relato poderia facilmente se aplicar às emergências atuais como nas pandemias de SARS, Influenza, Ebola e ZIKAV. No entanto, foi escrita em 428 a.C., sendo um dos primeiros registros históricos de medidas de controle que resultaram em efeito adverso, quando um quarto da população foi dizimada pela Peste, em decorrência das ações adotadas visando proteger a população concentrando-a atrás das muralhas, aumentando a exposição ao agente etiológico.(172)

A partir da década de 1850 a história da saúde pública começa a mudar de rumo. Foi nesse período que a Europa foi afetada pela Cólera, a Ásia pela Peste e as Américas pela Febre Amarela, influenciando principalmente o comércio e o trânsito internacional (173,174). Com o propósito de proteger a Europa da introdução de "pestes exóticas", foi realizada em Paris a primeira Conferência Sanitária Internacional dedicada a discutir e definir os requisitos para "quarentena", além de estabelecer os primeiros Planos Globais para vigilância internacional e notificação de cólera, peste e Febre Amarela (173,174). No entanto, na época não existia um órgão internacional

que fizesse a congregação dos esforços multilaterais para colocar o plano em prática (173,174). Os documentos da Conferência Sanitária Internacional de Paris resultaram no Regulamento Sanitário Internacional, cem anos mais tarde.

As investigações de John Snow sobre a epidemia de cólera em Londres no ano de 1854, foram fundamentais para o aprimoramento das medidas de investigação, prevenção e controle, foi a partir desse trabalho que ficou conhecido como “pai da epidemiologia moderna”.

Apesar de tudo, foi necessário mais um século e duas guerras mundiais para que a comunidade internacional conseguisse estabelecer, em 1951, após a criação da Organização Mundial da Saúde (OMS), o primeiro conjunto de normas para regulamentar as ações de saúde dos países e coordenar os esforços multilaterais, visando a prevenção e controle de doenças e evitando interferência desnecessária no comércio e trânsito internacional, normatizados pelo Regulamento Sanitário Internacional (RSI).(3,174)

O RSI é uma norma vinculante ao ordenamento jurídico dos países signatários.(174) Até hoje, o RSI continua a ser o único acordo internacional de saúde sobre as doenças transmissíveis que vincula os Estados-Membros.(174,175)

Entre as décadas de 1940 e 1980, a saúde pública internacional experimentou uma série de sucessos como a erradicação da varíola e o controle da Malária, Febre Amarela e outras doenças transmissíveis em várias regiões do planeta, aumentando a sobrevida e o aumento das doenças não transmissíveis.(176) Esses fatos culminaram no desmantelamento das estruturas de vigilância epidemiológica em vários países, em decorrência da falta de prioridade política e financiamento.(176) No entanto, foi ao final da década de 1970 e início de 1980 que iniciou a maior pandemia do planeta, ocasionada pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV), nos EUA.(2)

3.7. Histórico da preparação e resposta nacional

No Brasil, as Emergências em Saúde Pública de Importância Nacional (ESPIN) são compreendidas como aquelas situações em que o emprego urgente de medidas de prevenção, controle e contenção de riscos, danos e agravos à saúde pública é demandado em virtude da ocorrência de situações epidemiológicas, desastres e/ou desassistência à população (177).

Nas situações epidemiológicas incluem os surtos ou epidemias que apresentem risco de disseminação nacional, sejam produzidos por agentes infecciosos inesperados, representem a reintrodução de doença erradicada, apresentem gravidade elevada ou extrapolem a capacidade de resposta da direção estadual do Sistema Único de Saúde – SUS (177).

No âmbito do SUS, apesar da heterogeneidade regional, no que tange a capacidade gerencial, economia e indicadores sociais de desenvolvimento, o desafio de organizar a cadeia de resposta às emergências é facilitado se forem compreendidas e respeitadas as diretrizes constitucionais, destacando o comando único em cada esfera de gestão com a organização dos processos de modo descentralizado, regionalizado, com acesso irrestrito e igualitário para todos.

As atribuições de cada esfera de gestão – União, Estados, Distrito Federal e Municípios - estão descritas no conjunto de normas que permitiu um arranjo federativo em que apesar de serem entes politicamente autônomos e sem vinculação hierárquica cooperam entre si para cumprir as responsabilidades e isso permite um trabalho coordenado, fator fundamental na resposta às emergências.

Apesar de o Brasil ter um histórico importante de emergências de saúde pública, somente a partir de 1996 é que foram estabelecidas as bases para que os

mecanismos de repasse de recursos alcançassem também a vigilância e controle de doenças, com a criação do Teto Financeiro de Epidemiologia e Controle de Doenças (TFECD). No entanto, apesar dessa previsão, as dificuldades na sua operacionalização e o atraso no processo de descentralização da área de epidemiologia e controle de doenças fizeram com que o mesmo só fosse efetivado em dezembro de 1999 (178). A compreensão de vigilância sempre ficou relegada ao segundo plano das prioridades políticas locais, onde a prioridade sempre foi pautada pela construção de hospitais, aquisição de ambulâncias e oferta de serviços, sem desmerecer a importância dessas ações.

A regulamentação infraconstitucional do SUS tem início com as Leis Orgânicas da Saúde e Normas Operacionais. Em 2006, a estruturação dos Pactos de Gestão, teve foco na descentralização da gestão e na melhor definição das responsabilidades dos entes federativos. No entanto, foi a partir do Decreto nº 7508/2011 que regulamentou a Lei 8080/1990, que o governo procurou ordenar as ações e responsabilidades, juntamente com a aprovação da Lei Complementar nº 141/2012 que trata dos valores mínimos a serem aplicados nas ações e serviços de saúde.

O processo de organização da resposta às emergências em saúde pública ocorreu somente no final da década de 1990. O marco desse processo foi o surto de nefrite epidêmica (dez/1997-jul/1998), ocorrido no interior de Minas Gerais. Naquela ocasião o Brasil necessitou de apoio externo na resposta, com solicitação ao Centro de Prevenção e Controle de Doenças dos Estados Unidos da América (CDC/EUA) por meio do Centro Nacional de Epidemiologia da Fundação Nacional de Saúde (CENEPI/FUNASA), visando à participação de investigadores de campo do Serviço de Inteligência Epidemiológica (IES) para elucidação do surto (179).

Desde então, o CENEPI/FUNASA estabeleceu a cooperação com CDC/EUA visando a organização de dois processos de capacitação de profissionais da instituição, o Programa de Treinamento em Epidemiologia Aplicada aos Serviços do SUS (EPISUS) e o Programa de Treinamentos de Dados para Tomada de Decisões (DDM), sendo iniciado a partir do ano 2000 (180). Neste mesmo ano, FUNASA instituiu o Núcleo de Respostas Rápidas em Emergências Epidemiológicas (NUREP), essa unidade tinha como responsabilidade a atuação em emergências em saúde pública, sendo que EPISUS e DDM deveriam subsidiar o núcleo nessas ações (180,181).

O NUREP estava vinculado à Presidência da Funasa e era composto por representantes dos diversos setores da instituição e tinha como competência o planejamento, mobilização de recursos e coordenação das ações para redução ou eliminação dos riscos à saúde pública, manter sistema de informações relativo aos recursos humanos e logísticos passíveis de mobilização, além da elaboração de manuais e procedimentos em situações de emergência (181,182).

Em 2005, após o Brasil aprovar o texto do Regulamento Sanitário Internacional (RSI 2005), foi instituído o Centro de Informações Estratégicas de Vigilância em Saúde (CIEVS) que tem como competência a captação oportuna de rumores e o recebimento de notificações de eventos de saúde pública, manejo e análise de dados e informações estratégicas relevantes à prática da vigilância em saúde por meio de mecanismos de tecnologia da informação (175,183).

O Brasil, como país signatário da Organização Mundial da Saúde (OMS), comprometeu-se em garantir o estabelecimento das “Capacidades Básicas de Vigilância e Resposta” conforme consta no Anexo I do RSI 2005, onde os Estados Partes utilizarão as estruturas e os recursos nacionais existentes para satisfazer às exigências de capacidades básicas, nos termos desse Regulamento, inclusive

relativas às suas atividades de vigilância, informes, notificação, verificação, resposta e de colaboração que lhe competem e suas atividades referentes a portos, aeroportos e passagens de fronteira terrestre designados até junho de 2012 (184).

Em 2011, em uma nova etapa do processo de estruturação da resposta às ESPIN, foi publicado o Decreto que institui a Declaração de ESPIN e também a Força Nacional do SUS (FN-SUS), dentro desse processo de estruturação ficam estabelecidas as bases para a institucionalização da resposta em todas as esferas de gestão do SUS, onde o Ministério da Saúde atuará na resposta coordenada evitando as diferenças político-administrativas e equacionando a estrutura federal para o apoio aos Estados afetados e também ao auxílio internacional (177).

A complexidade do monitoramento das ações de vigilância é ainda maior quando se trata de resposta às emergências, visto que seu adequado funcionamento depende da disponibilidade de recursos humanos, físicos, técnicos e tecnológicos diversificados, nem sempre sob a responsabilidade direta de um único setor.

Considerando que nem toda infecção pelo ZIKAV resultará em doença (estima-se que 80% das pessoas infectadas, não apresentarão sinais e sintomas), ou esses sinais clínicos serão tão brandos que não incomodarão o hospedeiro a ponto de necessitar procurar um serviço de saúde.(28,50)

Para responder a qualquer emergência de saúde pública de natureza transmissível, o gestor necessita conhecer a história natural da doença e todos as características envolvidas. Após um ano de pesquisas, apesar de ainda não dispor de vacina e medicamentos específicos, várias ações para o aprimoramento e intensificação das medidas de controle vetorial, medidas preventivas contra a transmissão sexual, atualização das orientações para o planejamento familiar, pré-natal e controle de sangue e hemoderivados, além de ações de comunicação e

educação em saúde podem ser adotadas, para interferir no ciclo de transmissão do ZIKAV (Figura 1). Até o momento, não são conhecidos reservatórios silvestres ou urbanos para o ZIKAV, por se tratar de uma zoonose, acredita-se que primatas não-humanos do novo mundo possam atuar na manutenção do vírus na natureza.(67,185)

Figura 1. Ciclo de transmissão do Zika vírus e pontos para adoção de medidas preventivas.



As doenças de notificação compulsórias são estabelecidas segundo critérios de seleção que inclui a avaliação da magnitude, potencial de disseminação, transcendência, vulnerabilidade, compromissos internacionais e o conhecimento científico atual. Nesse sentido, a Dengue consta como notificação compulsória desde 1961, a Chikungunya desde 2011 e a Febre pelo ZIKAV desde 2016.(40) Dados sistematizados de dengue estão disponíveis desde a primeira epidemia no início da década de 1980.

Considerando o aumento do número de casos notificados e o desconhecimento da etiologia e modo de transmissão da doença, a notificação do

ZIKAV foi enquadrada na categoria de Evento de Saúde Pública (ESP), definida como situação que pode constituir potencial ameaça à saúde pública, tornando-se de notificação compulsória de imediata comunicação, prevista na portaria como notificação compulsória imediata. No entanto, é possível que a maior parte dos casos de ZIKAV tenham sido inicialmente notificados como suspeita de dengue, em decorrência do desconhecimento e da falta de protocolos, definições e testes laboratoriais específicos.(31)

Nas primeiras semanas de resposta à emergência, foi publicada pela SVS/MS a Nota Informativa nº 01, de 17 de novembro de 2015, orientando os procedimentos preliminares a serem adotados para a vigilância dos casos de microcefalia no Brasil, com a definição de caso operacional para notificação de recém-nascido pré-termo e termo. Nessa primeira edição, adotou-se parâmetros mais sensíveis para captura do maior número de crianças, justificado pelo desconhecimento do fator causal dessa alteração congênita.(116)

Em 2009, identificou-se a evidência de que o vírus pode ser encontrado no sangue um dia antes dos sintomas e até 11 dias após o início dos sintomas (IS). O ZIKAV pode ser inativado em temperatura $>60^{\circ}\text{C}$ mas não é neutralizado por etanol a 10%. Experimentalmente o vírus foi isolado de macaco 9 dias após a inoculação. Outras manifestações clínicas menos frequentes incluem mialgia, cefaleia, dor retroorbital, edema e vômito. O IgM pode ser detectado a partir de 3 dias após o IS em algumas pessoas. Há casos que mesmo após 5 dias o paciente não desenvolveu IgM. O teste de PCR pode ser adotado com menos de 10 dias após início dos sintomas. Na ilha de Yap foi identificado um paciente no 11º dia após IS. O ZIKAV é um vírus emergente. Nessa revisão, o autor alerta que apesar do vírus apresentar quadros leves e autolimitados, por analogia ao WNV também ocorreu casos graves após uma

apresentação branda na Romênia e América do Norte, em decorrência de surtos. Não havia evidência do comportamento do vírus nas Américas (60).

A detecção do ZIKAV pode ser realizada por métodos moleculares ou imunoenzimático. No Brasil, foi adotado apenas o método molecular inicialmente, já que até junho de 2016 não estava disponível nenhum método imunoenzimático validado para uso em saúde pública (42,186). Como o Brasil é um dos países com a maior diversidade de arbovírus no mundo, a possibilidade de reação cruzada é um fato frequente. Além disso, pelas características do ZIKAV, o momento ideal para o diagnóstico é idealmente próximo do 3º dia de início dos sintomas.(28,101)

Em 2015, havia um número limitado de testes disponíveis para cada Estado, resultando na incapacidade de caracterização da magnitude da epidemia. Além disso, muitas amostras testadas apresentavam resultados negativos.

A evolução dos testes moleculares específicos para identificação do ZIKAV começou em 2008 quando Faye et al. publicaram o primeiro teste específico de RT-qPCR para identificação do ZIKAV a partir da utilização de primers degenerados (187). No mesmo período, Lanciotti et al., padronizaram a técnica de RT-qPCR com base no surto de Yap (188). Essas duas técnicas tem como alvo o envelope do gene, no entanto, em 2012, Balm et al. publicou uma nova técnica com foco na região NS5 e que segundo os autores é uma área mais conservada do vírus e pode permitir a detecção de variantes circulantes enquanto que os envelopes dos genes podem ser mais sujeitos às variações decorrentes da pressão antigênica, esse foi o terceiro teste RT-qPCR específico para identificação do ZIKAV (189).

Em 2013, foi publicada a técnica para detecção do ZIKAV por meio de RT-qPCR de tempo real, ampliando a capacidade para detecção e resposta às emergências decorrentes desse vírus (190).

O sequenciamento completo do ZIKAV foi realizado em 2007 (191). Acredita-se que a epidemia daquele ano tenha sido resultado da introdução da linhagem asiática e esta parece ter sofrido expansão. Embora o ZIKAV seja um dos mais bem documentados vírus em relação a distribuição geográfica, ainda não se sabe a evolução, ecologia e epidemiologia. Acredita-se que outros mosquitos vetores possam participar da cadeia de manutenção local (192).

Desde as primeiras comunicações, o Ministério da Saúde do Brasil adotou medidas para garantir a transparência, a precisão nas informações e ser o porta-voz institucional, realizando coletivas de imprensa para cada nova informação de relevância para a saúde pública produzida. Além disso, criou um portal eletrônico para concentrar as informações em um único local (<http://combateaedes.saude.gov.br>).

4. OBJETIVOS DA TESE

- Descrever os principais marcos da epidemia de Zika vírus no Brasil, relacionando às ações de saúde pública adotadas no período de janeiro de 2015 a novembro de 2016 (artigo 1).
- Caracterizar as diferenças regionais com base nas taxas de incidência de Zika vírus em gestantes registradas no Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN) e de prevalência de microcefalia em crianças registradas no formulário de Registro de Eventos de Saúde Pública (RESP), no Brasil em 2015 e 2016 (artigo 2).

5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Jones KE, Patel NG, Levy MA, Storeygard A, Balk D, Gittleman JL, et al. Global trends in emerging infectious diseases. *Nature* [Internet]. 2008 Feb 21 [cited 2016 Oct 25];451(7181):990–3. Available from: <http://www.nature.com/doi/10.1038/nature06536>
2. NIH/USA. Understanding Emerging and Re-emerging Infectious Diseases [Internet]. Health NI of, editor. Bethesda: National Institutes of Health (US); 2007 [cited 2016 Oct 25]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK20370/>
3. WHO. International Health Regulations (2005) - Third Edition [Internet]. WHO. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 2016 [cited 2016 Jul 9]. 84 p. Available from: <http://www.who.int/ihr/publications/9789241580496/en/>
4. WHO. WHO | Swine influenza [Internet]. World Health Organization. World Health Organization; 2010 [cited 2016 Jul 9]. Available from: http://www.who.int/mediacentre/news/statements/2009/h1n1_20090425/en/
5. WHO. WHO | Statement on the Fourth Meeting of the International Health Regulations Emergency Committee regarding the International Spread of Wild Poliovirus. World Health Organization [Internet]. 2015 [cited 2016 Jul 9];(February). Available from: <http://www.who.int/mediacentre/news/statements/2014/polio-20140505/en/>
6. WHO. WHO | Statement on the 1st meeting of the IHR Emergency Committee on the 2014 Ebola outbreak in West Africa [Internet]. World Health Organization. World Health Organization; 2014 [cited 2016 Jul 9]. p. 1–5. Available from:

- <http://www.who.int/mediacentre/news/statements/2016/end-of-ebola-pheic/en/>
7. WHO. 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. World Health Organization [Internet]. 2016 [cited 2016 Jul 9];37(2005):2–5. Available from: <http://www.who.int/mediacentre/news/statements/2016/1st-emergency-committee-zika/en/>
 8. Carmo EH, Penna G, Oliveira WK de. Emergências de saúde pública: conceito, caracterização, preparação e resposta. Estudos Avançados [Internet]. 2008 Dec 1 [cited 2016 May 15];22(64):19–32. Available from: <http://www.revistas.usp.br/eav/article/view/10346>
 9. Gubler D. Resurgent Vector-Borne Diseases as a Global Health Problem. Emerging Infectious Diseases [Internet]. 1998 Sep [cited 2016 Oct 27];4(3):442–50. Available from: <http://www.cdc.gov/ncidod/eid/vol4no3/gubler.htm>
 10. Barreto ML, Teixeira MG, Bastos FI, Ximenes RAA, Barata RB, Rodrigues LC. Saúde no Brasil 3: Sucessos e fracassos no controle de doenças infecciosas no Brasil: o contexto social e ambiental, políticas, intervenções e necessidades de pesquisa. The Lancet [Internet]. 2015 [cited 2016 Oct 27];47–60. Available from: http://www.ins.gob.pe/repositorioaps/0/0/jer/maestria_2012/Artículo 2.pdf
 11. Lima-Camara TN. Emerging arboviruses and public health challenges in Brazil. Revista de saúde pública [Internet]. 2016 [cited 2016 Jul 2];50. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-89102016000100602&lng=en&nrm=iso&tlng=en
 12. Hublek Z, Rudolf I, Nowotny N. Arboviruses pathogenic for domestic and wild

- animals. Vol. 89, Advances in Virus Research. 2014. 201-275 p.
13. Pinto MR. Survey for antibodies to arboviruses in the sera of children in Portuguese Guinea. Bulletin of the World Health Organization [Internet]. 1967;37(1):101—108. Available from: <http://europepmc.org/articles/PMC2554218>
 14. Vasconcelos PFC, Calisher CH. Emergence of Human Arboviral Diseases in the Americas, 2000-2016. Vector borne and zoonotic diseases (Larchmont, NY) [Internet]. 2016 May;16(5):295—301. Available from: <http://dx.doi.org/10.1089/vbz.2016.1952>
 15. Vasconcelos PFC, Calisher CH. Emergence of Human Arboviral Diseases in the Americas, 2000-2016. Vector borne and zoonotic diseases (Larchmont, NY) [Internet]. 2016;16(5):1–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26991057>
 16. Da Costa Vasconcelos PF. Febre amarela. Vol. 36, Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical. 2003. p. 275–93.
 17. Bastos F, Krasilchik M. Pesquisas sobre a febre amarela (1881-1903): uma reflexão visando contribuir para o ensino de ciências. Ciência & Educação (Bauru) [Internet]. 2004 Dec [cited 2016 Oct 27];10(3):417–42. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1516-73132004000300008&lng=pt&nrm=iso&tlng=pt
 18. Teixeira MG, Siqueira JB, Ferreira GLC, Bricks L, Joint G, Bhatt S, et al. Epidemiological Trends of Dengue Disease in Brazil (2000–2010): A Systematic Literature Search and Analysis. Unnasch TR, editor. PLoS Neglected Tropical Diseases [Internet]. 2013 Dec 19 [cited 2016 Jun 26];7(12):e2520. Available

from: <http://dx.plos.org/10.1371/journal.pntd.0002520>

19. IOM/NAP. The Influence of Global Environmental Change on Infectious Disease Dynamics: Workshop Summary (2014) [Internet]. Eileen R. Choffnes and Alison Mack R, editor. Washington, D.C: National Academy of Sciences; 2014. 444 p. Available from: <https://www.nap.edu/catalog/18800/the-influence-of-global-environmental-change-on-infectious-disease-dynamics>
20. Fares RCG, Souza KPR, Añez G, Rios M. Epidemiological Scenario of Dengue in Brazil. *BioMed research international* [Internet]. 2015;2015:321873. Available from: <http://europepmc.org/articles/PMC4568054>
21. Jr JS, Martelli C, Coelho G, Simplicio A. Dengue and dengue hemorrhagic fever, Brazil, 1981-2002. *Emerg Infect Dis* [Internet]. 2005 [cited 2016 Jun 26];11(1):48–53. Available from: <http://citeseerx.ist.psu.edu/viewdoc/download?doi=10.1.1.176.3805&rep=rep1&type=pdf>
22. Paim J, Travassos C, Almeida C, Bahia L, Macinko J, Estatística IB de G e, et al. The Brazilian health system: history, advances, and challenges. *Lancet* (London, England) [Internet]. 2011 May 21 [cited 2016 Jul 24];377(9779):1778–97. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21561655>
23. Brasil. Website - Febre Amarela - [Internet]. Informe do Centro de Operações de Emergências em Saúde Pública No. 43. 2017 . Available from: <http://portalarquivos.saude.gov.br/images/pdf/2017/junho/02/COES-FEBRE-AMARELA---INFORME-43---Atualiza----o-em-31maio2017.pdf>
24. Hadler JL, Patel D, Nasci RS, Petersen LR, Hughes JM, Bradley K, et al. Assessment of Arbovirus Surveillance 13 Years after Introduction of West Nile

- Virus, United States¹. *Emerging Infectious Diseases* [Internet]. 2015 Jul [cited 2016 Jul 27];21(7):1159–66. Available from: http://wwwnc.cdc.gov/eid/article/21/7/14-0858_article.htm
25. Azevedo R do S da S, Oliveira CS, Vasconcelos PF da C, Azevedo R do S da S, Oliveira CS, Vasconcelos PF da C. Chikungunya risk for Brazil. *Revista de Saúde Pública*. 2015;49:1–6.
 26. Dick GW., Kitchen S., Haddow A. Zika Virus (I). Isolations and serological specificity. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene* [Internet]. 1952 Sep [cited 2016 Jan 12];46(5):509–20. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/0035920352900424>
 27. Gong Z, Gao Y, Han G-Z. Zika Virus: Two or Three Lineages? *Trends in microbiology* [Internet]. 2016 Jul;24(7):521—522. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.tim.2016.05.002>
 28. Musso D, Gubler DJ. Zika virus. *Clinical Microbiology Reviews* [Internet]. 2016;29(3):487–524. Available from: <http://cmr.asm.org/content/29/3/487.abstract>
 29. Anderson KB, Thomas SJ, Endy TP. The Emergence of Zika Virus: A Narrative Review. *Annals of internal medicine* [Internet]. 2016 May; Available from: <http://dx.doi.org/10.7326/M16-0617>
 30. Africaine C. Virus Zika Ile de Yap , Micronésie _ 2007. *Institut de Veille Sanitaire*. 2014;2007(janvier):1–6.
 31. World Health Organization. Website - Emergencies of Zika virus [Internet]. The history of Zika Virus. 2016 [cited 2016 Jul 10]. Available from:

<http://www.who.int/emergencies/zika-virus/history/en/>

32. Foy BD, Kobylinski KC, Foy JLC, Blitvich BJ, da Rosa AT, Haddow AD, et al. Probable Non-Vector-borne Transmission of Zika Virus, Colorado, USA. *Emerging Infectious Diseases*. 2011;17(5):880–2.
33. Martines RB, Bhatnagar J, de Oliveira Ramos AM, Davi HPF, Iglezias SD, Kanamura CT, et al. Pathology of congenital Zika syndrome in Brazil: a case series. *The Lancet* [Internet]. 2016 [cited 2016 Jul 1];0(0):1347–50. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)30883-2](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(16)30883-2)
34. Costello A, Dua T, Duran P, Gülmezoglu M, Oladapo OT, Perea W, et al. Defining the syndrome associated with congenital Zika virus infection. *Bulletin of the World Health Organization* [Internet]. 2016 Jun;94(6):406—406A. Available from: <http://europepmc.org/articles/PMC4890216>
35. Heukelbach J, Alencar CH, Kelvin AA, de Oliveira WK, de Góes Cavalcanti LP. Zika virus outbreak in Brazil. *Journal of Infection in Developing Countries*. 2016;10(2):116–20.
36. Heukelbach J, Alencar CH, Kelvin AA, de Oliveira WK, de Góes Cavalcanti L. Zika virus outbreak in Brazil. *Journal of infection in developing countries* [Internet]. 2016 Feb;10(2):116—120. Available from: <http://dx.doi.org/10.3855/jidc.8217>
37. Faria NR, Azevedo R do S da S, Kraemer MUG, Souza R, Cunha MS, Hill SC, et al. Zika virus in the Americas: Early epidemiological and genetic findings. *Science (New York, NY)* [Internet]. 2016 Apr;352(6283):345—349. Available from: <http://dx.doi.org/10.1126/science.aaf5036>

38. Cardoso CW, Paploski IAD, Kikuti M, Rodrigues MS, Silva MMO, Campos GS, et al. Outbreak of Exanthematous Illness associated with Zika, Chikungunya, and Dengue viruses, Salvador, Brazil. *Emerging Infectious Diseases* [Internet]. 2015 Dec [cited 2015 Nov 23];21(12):2274–6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26584464>
39. Valle D, Braga IA. *Aedes aegypti* : histórico do controle no Brasil *. *Epidemiologia e Serviços de Saúde*. 2007;16(2):113–8.
40. Teixeira M da G, Penna GO, Risi JB, Penna ML, Alvim MF, Moraes JC de, et al. Seleção das doenças de notificação compulsória: critérios e recomendações para as três esferas de governo. *Informe Epidemiológico do Sus* [Internet]. 1998;7(1):7–28. Available from: http://scielo.iec.pa.gov.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0104-16731998000100002&lng=pt&nrm=iso&tlng=pt
41. Oliveira RB de, Horta MAP, Barbosa DS, Belo VS, Verani JF de S. Emergências em Saúde Pública de importância Nacional e Internacional no Brasil, 2006-2012. [Internet]. Vol. 7, *Revista de Saúde Pública de Santa Catarina*. 2015. p. 17–32. Available from: <http://esp.saude.sc.gov.br/sistemas/revista/index.php/inicio/article/viewArticle/257>
42. Teixeira MG, Da Conceição N Costa M, De Oliveira WK, Nunes ML, Rodrigues LC. The epidemic of Zika virus-related microcephaly in Brazil: Detection, control, etiology, and future scenarios. *American Journal of Public Health*. 2016;106(4):601–5.
43. de Oliveira W, Cortez-Escalante J, De Oliveira WTGH, do Carmo GMI,

- Henriques CMP, Coelho GE, et al. Increase in Reported Prevalence of Microcephaly in Infants Born to Women Living in Areas with Confirmed Zika Virus Transmission During the First Trimester of Pregnancy - Brazil, 2015. *MMWR Morbidity and mortality weekly report* [Internet]. 2016;65(9):242—247. Available from: <http://dx.doi.org/10.15585/mmwr.mm6509e2>
44. BRASIL. Portaria nº 1.813, de 11 de novembro de 2015 - Declara Emergência em Saúde Pública de importância Nacional (ESPIN) por alteração do padrão de ocorrência de microcefalias no Brasil. [Internet]. *Diário Oficial da União: Seção 1*, nº 216 Brasília, Brasil; 2016. Available from: <http://pesquisa.in.gov.br/imprensa/jsp/visualiza/index.jsp?jornal=1&pagina=51&data=12/11/2015>
45. Dick GW. Zika virus (II). Pathogenicity and physical properties. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene* [Internet]. 1952 Sep [cited 2016 Jan 12];46(5):521–34. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/0035920352900436>
46. Atkinson B, Hearn P, Afrough B, Lumley S, Carter D, Aarons EJ, et al. Detection of Zika Virus in Semen. *Emerging infectious diseases* [Internet]. 2016 May;22(5):940. Available from: <http://europepmc.org/articles/PMC4861539>
47. Virus Z. *Vírus Zika : Revisão para Clínicos Zika Virus : A Review to Clinicians*. 2015;28(6):760–5.
48. Diniz D. Zika virus, women and ethics. *Developing world bioethics* [Internet]. 2016 Aug;16(2):62—63. Available from: <http://dx.doi.org/10.1111/dewb.12119>
49. Kalil, J., Ho, P., Precioso AR. Zika Virus Program at Butantan Institute. *European Journal of Immunology*. 2016;46(6):998.

50. Duffy M, Chen T, Hancock T, Powers A, Kool J, Lanciotti R, Pretrick M. Zika Virus Outbreak on Yap Island, Federated States of Micronesia. *N Engl J Med*. 2009;360:2536–43.
51. IOM/NAP. Vector-Borne Diseases: Understanding the Environmental, Human Health, and Ecological Connections, Workshop Summary (Forum on Microbial Threats) [Internet]. Lemon SM, Sparling PF, Hamburg MA, Relman DA, Choffnes ER, Mack A, editors. Washington, D.C: National Academies Press (NAP); 2008. 350 p. Available from: <https://www.nap.edu/catalog/11950/vector-borne-diseases-understanding-the-environmental-human-health-and-ecological>
52. Dick GW. Paper: 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). *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene* [Internet]. 1953 Jan [cited 2016 May 15];47(1):13–48. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/0035920353900212>
53. Dolman CE. Some Ways In Which Animal Health Affects Human Health. *Canadian journal of comparative medicine and veterinary science* [Internet]. 1954 Feb;18(2):35—50. Available from: <http://europepmc.org/articles/PMC1791645>
54. REAGAN RL, BRUECKNER AL. Comparison by electron microscopy of the Ntaya and Zika viruses. *Texas reports on biology and medicine* [Internet]. 1953;11(2):347—351. Available from: <http://europepmc.org/abstract/MED/13077401>
55. SMITHBURN KC, BUGHER JC. Ultrafiltration of recently isolated neurotropic

- viruses. *Journal of bacteriology* [Internet]. 1953 Aug;66(2):173—177. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC357118/pdf/jbacter00557-0069.pdf>
56. Mutebi J-P, Rijnbrand RCA, Wang H, Ryman KD, Wang E, Fulop LD, et al. Genetic relationships and evolution of genotypes of yellow fever virus and other members of the yellow fever virus group within the *Flavivirus* genus based on the 3' noncoding region. *Journal of virology* [Internet]. 2004 Sep;78(18):9652—9665. Available from: <http://europepmc.org/articles/PMC515011>
57. MACNAMARA FN. Zika virus: a report on three cases of human infection during an epidemic of jaundice in Nigeria. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene* [Internet]. 1954;48(2):139—145. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/0035-9203\(54\)90006-1](http://dx.doi.org/10.1016/0035-9203(54)90006-1)
58. Boorman JP., Porterfield J. A simple technique for infection of mosquitoes with viruses transmission of zika virus. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene* [Internet]. 1956 Mar [cited 2015 Dec 17];50(3):238—42. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/0035920356900293>
59. Sérié C, Casals J, Panthier R, Brès P, Williams MC. [Studies on yellow fever in Ethiopia. 2. Serological study of the human population]. *Bulletin of the World Health Organization* [Internet]. 1968;38(6):843—854. Available from: <http://europepmc.org/articles/PMC2554526>
60. Hayes EB. Zika virus outside Africa. *Emerging Infectious Diseases*. 2009 Sep;15(9):1347—50.
61. Guedes DRD, Paiva MHS, Donato MMA, Barbosa PP, Krovovsky L, Rocha SW

- dos S, et al. Zika virus replication in the mosquito *Culex quinquefasciatus* in Brazil. *bioRxiv*. 2016;
62. McCrae AWR, Kirya BG. Yellow fever and Zika virus epizootics and enzootics in Uganda. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*. 1982;76(4):552–62.
63. CAUSEY OR, THEILER M. Virus antibody survey on sera of residents of the Amazon Valley in Brazil. *The American journal of tropical medicine and hygiene* [Internet]. 1958 Jan [cited 2016 May 15];7(1):36–41. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/13508994>
64. Grard G, Caron M, Mombo IM, Nkoghe D, Mboui Ondo S, Jiolle D, et al. Zika Virus in Gabon (Central Africa) - 2007: A New Threat from *Aedes albopictus*? *PLoS Neglected Tropical Diseases*. 2014;8(2):1–6.
65. Li MI, Wong PSJ, Ng LC, Tan CH. Oral Susceptibility of Singapore *Aedes* (*Stegomyia*) *aegypti* (Linnaeus) to Zika Virus. *PLoS Neglected Tropical Diseases*. 2012;6(8).
66. Faye O, Freire CCM, Iamarino A, Faye O, de Oliveira JVC, Diallo M, et al. Molecular evolution of Zika virus during its emergence in the 20(th) century. *PLoS neglected tropical diseases* [Internet]. 2014;8(1):e2636. Available from: <http://europepmc.org/articles/PMC3888466>
67. Favoretto S, Araujo D, Oliveira D, Duarte N, Mesquita F, Zanotto P, et al. First detection of Zika virus in neotropical primates in Brazil: a possible new reservoir. *bioRxiv*. 2016;
68. Marchette NJ, Garcia R, Rudnick A. Isolation of Zika virus from *Aedes aegypti*

- mosquitoes in Malaysia. *The American journal of tropical medicine and hygiene* [Internet]. 1969 May;18(3):411—415. Available from: <http://europepmc.org/abstract/MED/4976739>
69. McGregor IA, Billewicz WZ, Thomson AM. Growth and Mortality in Children in an African Village. *British medical journal* [Internet]. 1961 Dec;2(5268):1661—1666. Available from: <http://europepmc.org/articles/PMC1970800>
70. 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. *Bulletin of the World Health Organization* [Internet]. 1973;49(3):235—244. Available from: <http://europepmc.org/articles/PMC2481145>
71. Geser A, Henderson BE, Christensen S. A multipurpose serological survey in Kenya. 2. Results of arbovirus serological tests. *Bulletin of the World Health Organization* [Internet]. 1970;43(4):539—552. Available from: <http://europepmc.org/articles/PMC2427766>
72. Faye O, Freire CCM, Iamarino A, Faye O, de Oliveira JVC, Diallo M, et al. Molecular Evolution of Zika Virus during Its Emergence in the 20th Century. *PLoS Neglected Tropical Diseases*. 2014;8(1):36.
73. Moore DL, Causey OR, Carey DE, Reddy S, Cooke AR, Akinkugbe FM, et al. Arthropod-borne viral infections of man in Nigeria, 1964-1970. *Annals of tropical medicine and parasitology* [Internet]. 1975 Mar;69(1):49—64. Available from: <http://europepmc.org/abstract/MED/1124969>
74. Robin Y, Mouchet J. [Serological and entomological study on yellow fever in Sierra Leone]. *Bulletin de la Societe de pathologie exotique et de ses filiales*

- [Internet]. 1975;68(3):249—258. Available from:
<http://europepmc.org/abstract/MED/1243735>
75. Fagbami AH. Zika virus infections in Nigeria: virological and seroepidemiological investigations in Oyo State. *The Journal of hygiene* [Internet]. 1979 Oct [cited 2016 Jul 1];83(2):213–9. Available from:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/489960>
76. Olsoni JG, Detachment J, Mada G. Zika virus , a cause of fever in Central Java , Indonesia. 1981;2:389–93.
77. Darwish MA, Hoogstraal H, Roberts TJ, Ahmed IP, Omar F. A sero-epidemiological survey for certain arboviruses (Togaviridae) in Pakistan. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene* [Internet]. 1983;77(4):442—445. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/0035-9203\(83\)90106-2](http://dx.doi.org/10.1016/0035-9203(83)90106-2)
78. 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. *Emerging infectious diseases* [Internet]. 2008 Aug;14(8):1232—1239. Available from:
<http://europepmc.org/articles/PMC2600394>
79. Heang V, Yasuda CY, Sovann L, Haddow AD, da Rosa AP, Tesh RB, et al. Zika virus infection, Cambodia, 2010. *Emerging infectious diseases* [Internet]. 2012 Feb;18(2):349—351. Available from:
<http://europepmc.org/articles/PMC3310457>
80. Kwong JC, Druce JD, Leder K. Zika virus infection acquired during brief travel to Indonesia. *The American journal of tropical medicine and hygiene* [Internet].

- 2013 Sep;89(3):516—517. Available from:
<http://europepmc.org/articles/PMC3771291>
81. Musso D, Nilles EJ, Cao-Lormeau VM. Rapid spread of emerging Zika virus in the Pacific area. *Clinical Microbiology and Infection* [Internet]. 2014;20(10):O595–6. Available from: <http://dx.doi.org/10.1111/1469-0691.12707>
82. Cao-Lormeau V-M, Musso D. Emerging arboviruses in the Pacific. *The Lancet* [Internet]. 2014;384(9954):1571–2. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0140673614619772>
83. 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. *Archives of Virology*. 2016;161(3):665–8.
84. Fedetur/Chile. Análisis del Turismo en Chile – Enero a Diciembre 2014. *Barómetro Chileno del Turismo* [Internet]. 2015;2013:13. Available from: <http://www.fedetur.org/barometros/BRT17/edit03.html#>
85. 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. Vol. 19, *Eurosurveillance*. 2014.
86. Kutsuna S, Kato Y, Takasaki T, Moi M, Kotaki A, Uemura H, et al. Two cases of Zika fever imported from French Polynesia to Japan, December 2013 to January 2014 [corrected]. *Euro surveillance: bulletin Europeen sur les maladies transmissibles = European communicable disease bulletin* [Internet]. 2014;19(4). Available from: <http://europepmc.org/abstract/MED/24507466>

87. Fonseca K, Meatherall B, Zarra D, Drebot M, MacDonald J, Pabbaraju K, et al. First case of Zika virus infection in a returning Canadian traveler. *The American journal of tropical medicine and hygiene* [Internet]. 2014 Nov;91(5):1035—1038. Available from: <http://europepmc.org/articles/PMC4228871>
88. Tappe D, Rissland J, Gabriel M, Emmerich P, Gunther S, Held G, et al. First case of laboratory-confirmed Zika virus infection imported into Europe, November 2013. *Euro surveillance: bulletin Europeen sur les maladies transmissibles = European communicable disease bulletin* [Internet]. 2014;19(4). Available from: <http://europepmc.org/abstract/MED/24507467>
89. Wæhre T, Maagard A, Tappe D, Cadar D, Schmidt-Chanasit J. Zika virus infection after travel to Tahiti, December 2013. *Emerging infectious diseases* [Internet]. 2014 Aug;20(8):1412—1414. Available from: <http://europepmc.org/articles/PMC4111184>
90. Bearcroft WG. Zika virus infection experimentally induced in a human volunteer. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene* [Internet]. 1956 Sep [cited 2016 May 15];50(5):438—41. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/0035920356900906>
91. Weinbren M., Williams M. Zika virus: Further isolations in the zika area, and some studies on the strains isolated. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene* [Internet]. 1958 May [cited 2015 Nov 25];52(3):263—8. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/0035920358900853>
92. Musso D. Zika Virus Transmission from French Polynesia to Brazil. *Emerging infectious diseases* [Internet]. 2015 Oct;21(10):1887. Available from:

<http://europepmc.org/articles/PMC4593458>

93. Araujo AQC, Silva MTT, Araujo APQC. Zika virus-associated neurological disorders: a review. *Brain : a journal of neurology* [Internet]. 2016 Jun; Available from: <http://europepmc.org/abstract/MED/27357348>
94. Kronborg G, Fomsgaard A. Zika virus epidemic. *Ugeskrift for laeger* [Internet]. 2016 Mar 21 [cited 2016 Oct 9];178(12):V02160137. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27032431>
95. Brown C. Zika virus outbreaks in Asia and South America. *CMAJ : Canadian Medical Association journal = journal de l'Association medicale canadienne* [Internet]. 2016 Feb;188(2):E34. Available from: <http://dx.doi.org/10.1503/cmaj.109-5212>
96. Simpson DIH. Zika virus infection in man. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*. 1964;58(4):335–8.
97. Barboza P, Tarantola A, Lassel L, Mollet T, Quatresous I, Paquet C. Emerging viral infections in South East Asia and the Pacific region. *Medecine et maladies infectieuses*. 2008 Oct;38(10):513—523.
98. Orkide O, Koyuncu, Ian B, Hogue and LWE. Virus Infections in the Nervous System. *Cell host & microbe*. 2013;13(4):379–93.
99. Oehler E, Watrin L, Larre P, Leparç-Goffart I, Lastere S, Valour F, et al. Zika virus infection complicated by Guillain-Barre syndrome--case report, French Polynesia, December 2013. *Euro surveillance : bulletin Europeen sur les maladies transmissibles = European communicable disease bulletin* [Internet]. 2014;19(9). Available from: <http://europepmc.org/abstract/MED/24626205>

100. Faluyi U, Obadare O, Sangem A, Angel C, Medavarapu S. Complications Associated with Zika Virus Infection : A Systematic Review Study. 2000;151–61.
101. Nhan T-X, Cao-Lormeau V-M, Musso D. Les infections à virus Zika. Revue Francophone des Laboratoires. 2014;2014(467):45–52.
102. Calvet GA, Santos FB dos, Sequeira PC. Zika virus infection. Current Opinion in Infectious Diseases [Internet]. 2016;29(5):459–66. Available from: <http://content.wkhealth.com/linkback/openurl?sid=WKPTLP:landingpage&an=0001432-201610000-00006>
103. Flores MS, Burgess TH, Rajnik M. Zika virus: A primer for clinicians. Cleveland Clinic journal of medicine [Internet]. 2016 Apr;83(4):261—270. Available from: <http://dx.doi.org/10.3949/ccjm.83a.16027>
104. Wiwanitkit S, Wiwanitkit V. Afebrile, asymptomatic and non-thrombocytopenic Zika virus infection: Don't miss it! Asian Pacific journal of tropical medicine [Internet]. 2016 May;9(5):513. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.apjtm.2016.03.036>
105. Mo Y, Alferez Salada BM, Tambyah PA. Zika virus-a review for clinicians. British Medical Bulletin. 2016;(June):1–12.
106. Shuaib W, Stanazai H, Abazid AG, Mattar AA. The reemergence of Zika virus: a review on pathogenesis, clinical manifestations, diagnosis, and treatment. The American journal of medicine [Internet]. 2016 Mar; Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.amjmed.2016.02.027>
107. Musso D, Gubler DJ. Zika virus. Clinical Microbiology Reviews. 2016;29(3):487–524.

108. Lucchese G, Kanduc D. Zika virus and autoimmunity: From microcephaly to Guillain-Barré syndrome, and beyond.
109. dos Santos T, Rodriguez A, Almiron M, Sanhueza A, Ramon P, de Oliveira WK, et al. Zika Virus and the Guillain–Barré Syndrome — Case Series from Seven Countries. *New England Journal of Medicine* [Internet]. 2016 Aug 31 [cited 2016 Sep 11];NEJMc1609015. Available from: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMc1609015>
110. França GVA, Schuler-Faccini L, Oliveira WK, Henriques CMP, Carmo EH, Pedi VD, et al. Congenital Zika virus syndrome in Brazil: A case series of the first 1501 livebirths with complete investigation. *The Lancet*. 2016;6736(16):1–7.
111. Schuler-Faccini L, Ribeiro EM, Feitosa IML, Horovitz DDG, Cavalcanti DP, Pessoa A, et al. Possível associação entre a infecção pelo vírus zika e a microcefalia — Brasil, 2015. *Weekly*. 2016;65(3):59–62.
112. Rasmussen SA, Jamieson DJ, Honein MA, Petersen LR. Zika Virus and Birth Defects — Reviewing the Evidence for Causality. 2016;1–7.
113. Baptista T, Quaghebeur G, Alarcon A. Neuroimaging findings of babies with microcephaly and presumed congenital Zika virus infection. *Bmj* [Internet]. 2016;2194(April):i2194. Available from: <http://www.bmj.com/lookup/doi/10.1136/bmj.i2194>
114. Martines RB, Bhatnagar J, de Oliveira Ramos AM, Davi HPF, Iglezias SDA, Kanamura CT, et al. Pathology of congenital Zika syndrome in Brazil: A case series. *The Lancet* [Internet]. 2016;6736(16):1–7. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)30883-2](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(16)30883-2)

115. De Barros Miranda-Filho D, Martelli CMT, De Alencar Ximenes RA, Araújo TVB, Rocha MAW, Ramos RCF, et al. Initial description of the presumed congenital Zika syndrome. *American Journal of Public Health*. 2016;106(4):598–600.
116. SVS/MS. Nota Informativa nº 01 - 17/11/2015 - Procedimentos preliminares a serem adotados para a vigilância dos casos de microcefalia no Brasil. Ministério da Saúde Brasil; 2015.
117. Martines RB, Bhatnagar J, de Oliveira Ramos AM, Davi HPF, Iglezias SD, Kanamura CT, et al. Pathology of congenital Zika syndrome in Brazil: a case series. *The Lancet*. 2016;0(0):1347–50.
118. de Araújo TVB, Rodrigues LC, de Alencar Ximenes RA, de Barros Miranda-Filho D, Montarroyos UR, de Melo APL, et al. Association between Zika virus infection and microcephaly in Brazil, January to May, 2016: preliminary report of a case-control study. *The Lancet Infectious Diseases* [Internet]. 2016;3099(16):1–8. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1473309916303188>
119. Russell K, Oliver SE, Lewis L, Barfield WD, Cragan J, Meaney-Delman D, et al. Update: Interim Guidance for the Evaluation and Management of Infants with Possible Congenital Zika Virus Infection - United States, August 2016. *MMWR Morbidity and mortality weekly report* [Internet]. 2016 [cited 2016 Sep 21];65(33):870–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27559830>
120. PAHO. Guidelines for surveillance of Zika virus disease and its complications [Internet]. 1st ed. Washington, D.C: Pan American Health Organization; 2016. 60 p. Available from: http://iris.paho.org/xmlui/bitstream/handle/123456789/28405/9789275118948_

eng.pdf?sequence=1&isAllowed=y

121. Miranda-Filho D de B, Martelli CMT, Ximenes RA de A, Araújo TVB, Rocha MAW, Ramos RCF, et al. Initial Description of the Presumed Congenital Zika Syndrome. *American Journal of Public Health* [Internet]. 2016;106(4):598–600. Available from: <http://ajph.aphapublications.org/doi/10.2105/AJPH.2016.303115>
122. Calvet G, Aguiar RS, Melo ASO, Sampaio SA, de Filippis I, Fabri A, et al. Detection and sequencing of Zika virus from amniotic fluid of fetuses with microcephaly in Brazil: a case study. *The Lancet Infectious Diseases*. 2016;16(6):653–60.
123. van der Linden V, Filho ELR, Lins OG, van der Linden A, Aragão M de FVV, Brainer-Lima AM, et al. Congenital Zika syndrome with arthrogryposis: retrospective case series study. *BMJ (Clinical research ed)* [Internet]. 2016 [cited 2016 Sep 21];354:i3899. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27509902>
124. Moore CA, Staples JE, Dobyns WB, Pessoa A, Ventura C V., Fonseca EB da, et al. Characterizing the Pattern of Anomalies in Congenital Zika Syndrome for Pediatric Clinicians. *JAMA Pediatrics* [Internet]. 2016 Nov 3 [cited 2016 Nov 15];374(16):1552–63. Available from: <http://archpedi.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/jamapediatrics.2016.3982>
125. World Health Organization. Birth defects surveillance: a manual for programme managers. 2014;126. Available from: <http://www.who.int/iris/handle/10665/110223>
126. Gili JA, Poletta FA, Giménez LG, Pawluk MS, Campaña H, Castilla EE, et al.

- Descriptive analysis of high birth prevalence rate geographical clusters of congenital anomalies in South America. *Birth Defects Research Part A - Clinical and Molecular Teratology* [Internet]. 2016 Apr [cited 2016 Nov 19];106(4):257–66. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/bdra.23481>
127. Wright HT. Congenital anomalies and viral infections in infants. The etiologic role of maternal viral infections. *California medicine* [Internet]. 1966;105(5):345–51. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=1516552&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
128. World Health Organization. Website of Global Outbreak Alert and Response Network (GOARN) [Internet]. Collaboration of existing institutions and networks, constantly alert and ready to respond. 2016 [cited 2016 Oct 31]. Available from: http://www.who.int/ihr/alert_and_response/outbreak-network/en/
129. SMS/SP. Manual das Anomalias Congênitas [Internet]. 2ª. São Paulo: Secretaria Municipal de Saúde de São Paulo; 2012. 97 p. Available from: http://www.prefeitura.sp.gov.br/cidade/secretarias/upload/saude/arquivos/sinasc/SINASC_ManualAnomaliasCongenitas_2012.pdf
130. Eclamc. Website - Estudo Colaborativo Latino-Americano de Malformações Congênitas (ECLAMC) [Internet]. DOCUMENTO ECLAMC FINAL. Buenos Aires, 30 de dezembro, 2015 - V.3. Resumo e conclusões dos Documentos 1-5. 2015 [cited 2016 Nov 19]. Available from: <http://www.eclamc.org/descargas/6.DocumentoECLAMCFinalV3.docx>
131. Alcántara D, O’Driscoll M. Congenital microcephaly. *American Journal of Medical Genetics, Part C: Seminars in Medical Genetics*. 2014;166(2):124–39.

132. Ford-Jones EL. An approach to the diagnosis of congenital infections. Paediatrics & child health [Internet]. 1999 Mar [cited 2016 Nov 19];4(2):109–12. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20212971>
133. World Health Organization. Avaliação de bebês com microcefalia no contexto do vírus Zika - Orientações Provisórias - 30/08/2016 [Internet]. Geneva, Switzerland: Organização Mundial da Saúde; 2016. Available from: <http://www.who.int/csr/resources/publications/zika/assessment-infants/en/>
134. Butler D. Microcephaly surge in doubt. Nature [Internet]. 2016 Jan;3. Available from: <http://www.nature.com/news/zika-virus-brazil-s-surge-in-small-headed-babies-questioned-by-report-1.19259>
135. Brasil. Protocol for surveillance and response to the occurrence of microcephaly related to Zika virus infection (Portuguese) [Internet]. Surveillance S of H, editor. www.saude.gov.br/svs. Brasilia/Brasil, Brazil; 2015 [cited 2016 Oct 31]. Available from: <http://portalsaude.saude.gov.br/images/pdf/2015/dezembro/09/Microcefalia---Protocolo-de-vigil--ncia-e-resposta---vers--o-1----09dez2015-8h.pdf>
136. BRASIL. Protocolo de vigilância e resposta à ocorrência de microcefalia - Versão 1.2 - 09/12/2015 [Internet]. Brasilia/Brasil: Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde; 2016 [cited 2016 Nov 1]. 55 p. Available from: <http://pesquisa.bvsalud.org/ghl/resource/en/lil-773183>
137. InterGrowth. Website - InterGrowth - Consórcio Internacional de Crescimento Fetal e Neonatal pro século 21, ou INTERGROWTH-21st [Internet]. Padrões de Crescimento Infantil da OMS para o período fetal e neonatal e dar ferramentas para a continuidade dos cuidados desde a concepção até 5 anos de idade. 2016

[cited 2016 Nov 19]. Available from: <https://intergrowth21.tghn.org/about/sobre-intergrowth-21st-portuguese/>

138. Woods CG, Parker A. Investigating microcephaly. *Archives of disease in childhood* [Internet]. 2013;98(9):707–13. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23814088>
139. Ventura C V, Maia M, Ventura B V, Linden V Van Der, Araújo EB, Ramos RC, et al. Ophthalmological findings in infants with microcephaly and presumable intra-uterus Zika virus infection. *Arquivos brasileiros de oftalmologia* [Internet]. 2016 Feb;79(1):1—3. Available from: <http://dx.doi.org/10.5935/0004-2749.20160002>
140. Hazin AN, Poretti A, Turchi Martelli CM, Huisman TA, Microcephaly Epidemic Research Group, Di Cavalcanti Souza Cruz D, et al. Computed Tomographic Findings in Microcephaly Associated with Zika Virus. *The New England journal of medicine* [Internet]. 2016 Jun;374(22):2193—2195. Available from: <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMc1603617>
141. author(s) U, de Fatima Vasco Aragao M, van der Linden V, Brainer-Lima AM, Coeli RR, Rocha MA, et al. Clinical features and neuroimaging (CT and MRI) findings in presumed Zika virus related congenital infection and microcephaly: retrospective case series study. *BMJ (Clinical research ed)* [Internet]. 2016;353:i1901. Available from: <http://europepmc.org/articles/PMC4830901>
142. França GVA, Schuler-Faccini L, Oliveira WK, Henriques CMP, Carmo EH, Pedi VD, et al. Congenital Zika virus syndrome in Brazil: a case series of the first 1501 livebirths with complete investigation. *The Lancet*. 2016;0(0):345–9.
143. Wallon M, Liou C, Garner P, Peyron F. Congenital toxoplasmosis: systematic

- review of evidence of efficacy of treatment in pregnancy. *BMJ (Clinical research ed)* [Internet]. 1999;318(7197):1511–4. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=27891&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
144. Veterins F De. Laboratory Infection with Zika Virus after Vaccination against Yellow Fever By. 1973;319:315–9.
 145. Coelho FC, Durovni B, Saraceni V, Lemos C, Codeco CT, Camargo S, et al. Higher incidence of Zika in adult women than adult men in Rio de Janeiro suggests a significant contribution of sexual transmission from men to women. *International journal of infectious diseases: IJID: official publication of the International Society for Infectious Diseases* [Internet]. 2016 Oct [cited 2016 Oct 30];51:128–32. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27664930>
 146. Venturi G, Zammarchi L, Fortuna C, Remoli ME, Benedetti E, Fiorentini C, et al. An autochthonous case of zika due to possible sexual transmission, Florence, Italy, 2014. *Eurosurveillance*. 2016;21(8):1–4.
 147. West I, Virus N, York N, Nile W, States U, August O, et al. Intrauterine West Nile Virus Infection --- New. 2003;51(50):10–3.
 148. Besnard M, Lastère S, Teissier A, Cao-Lormeau VM, Musso D. Evidence of perinatal transmission of zika virus, French Polynesia, December 2013 and February 2014. Vol. 19, *Eurosurveillance*. 2014.
 149. Musso D, Nhan T, Robin E, Roche C, Bierlaire D, Zisou K, et al. Potential for Zika virus transmission through blood transfusion demonstrated during an outbreak in French Polynesia, November 2013 to February 2014. 2014. p. 14–6.

150. Barjas-Castro ML, Angerami RN, Cunha MS, Suzuki A, Nogueira JS, Rocco IM, et al. Probable transfusion-transmitted Zika virus in Brazil. *Transfusion* [Internet]. 2016 Jul;56(7):1684—1688. Available from: <http://dx.doi.org/10.1111/trf.13681>
151. ProMED-mail. Undiagnosed Illness - Brazil: (Maranhã) Request for Information - 09/02/2015 [Internet]. [Www.Caxias.Ma.Gov.Br](http://www.caxias.ma.gov.br). 2016 [cited 2016 Oct 30]. Available from: <http://www.promedmail.org/post/3150347>
152. WHO. WHO | International Health Regulations (2005). Who [Internet]. 2016;2005:84. Available from: <http://www.who.int/ihr/publications/9789241580496/en/>
153. SVS/MS. SIME - Sistema Integrado de Monitoramento de Eventos de Importância para a Saúde Pública. Brasília: Ministério da Saúde; 2006.
154. Infonet. Saúde de Aracaju esclarece boatos de epidemia [Internet]. www.infonet.com.br. 2015 [cited 2016 May 14]. Available from: <http://www.infonet.com.br/saude/ler.asp?id=169244>
155. G1/Pernambuco. Virose tem sintomas parecidos com os da dengue - 18/03/2015. Pernambuco: Globo.com; 2015.
156. G1. Doença sem diagnóstico assusta moradores de Camaçari: “angustiante.” Portal Globo de Jornalismo. 2015.
157. MS. Reunião Macroregional - Norte e Nordeste debatem dengue e chikungunya - 31/03/2015 [Internet]. www.blog.saude.gov.br. 2015 [cited 2016 Jul 27]. Available from: <http://www.blog.saude.gov.br/35367-norte-e-nordeste-debatem-dengue-e-chikungunya.html>
158. SVS/MS. Roteiro de investigação para doença exantemática de etiologia

- desconhecida - 10/04/2015 [Internet]. Brasília; 2015. p. 5. Available from: <https://docs.google.com/viewer?a=v&pid=sites&srcid=ZGVmYXVsdGRvbWFpbmxcGlkZW1pb2xvZ2lhbGl2cmV8Z3g6N2ZjNGRhZjg5OGU4ZTQ2YQ>
159. PAHO. Zika virus infection. Pan-American Health Organization. 2015;21(1):1–5.
160. WHO. The history of Zika Virus. World Health Organization. 2016.
161. SVS/MS. Plano de Resposta às Emergências em Saúde Pública [Internet]. 2014. 44 p. Available from: <http://portalsaude.saude.gov.br/images/pdf/2014/outubro/07/plano-de-resposta-emergencias-saude-publica-2014.pdf>
162. Vieira MACS, Romano APM, Borba AS, Silva EVP, Chiang JO, Eulálio KD, et al. West Nile Virus Encephalitis: The First Human Case Recorded in Brazil. The American journal of tropical medicine and hygiene [Internet]. 2015;93(2):377–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26055749>
163. Oliveira WK de, Luz K, Nogueira RA, Marcelo Yoshito Wada, Maria Luiza Lawinsky Lodi, Souza PB de, et al. Boletim Epidemiológico - Febre pelo vírus Zika: uma revisão narrativa sobre a doença [Internet]. Brasília: SVS/MS; 2015. Available from: <http://portalsaude.saude.gov.br/images/pdf/2015/agosto/26/2015-020-publica--o.pdf>
164. SVS/MS. SVS monitora casos de doença exantemática no Nordeste [Internet]. www.saude.gov.br. Brasília: Webpage; 2015 [cited 2016 Jul 27]. Available from: <http://portalsaude.saude.gov.br/index.php/o-ministerio/principal/secretarias/svs/noticias-svs/17524-svs-monitora-casos-de-doenca-exantematica-no-nordeste>

165. Campos GS, Bandeira AC, Sardi SI. Zika virus outbreak, Bahia, Brazil. *Emerging Infectious Diseases* [Internet]. 2015 Oct [cited 2015 Oct 23];21(10):1885–6. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=4593454&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
166. SVS/MS. Nota Informativa nº 5/2015 - Evento de Saúde Pública relacionado a casos de Síndrome Exantemática em Estados da Região Nordeste do Brasil - Atualização 01. Ministério da Saúde. 2015.
167. SVS/MS. Oficina de estruturação do modelo de vigilância de zika vírus no Brasil - 14/06/2015 [Internet]. 2015 [cited 2016 Jul 27]. Available from: <http://medtrop2015.com.br/pdf/programaOficial.pdf>
168. SVS/MS. Protocolo para Implantação de Unidades Sentinelas para Zika vírus [Internet]. Brasília: Secretaria de Vigilância em Saúde/Ministério da Saúde; Available from: <http://portalsaude.saude.gov.br/images/pdf/2015/dezembro/14/Protocolo-Unidades-Sentinela-Zika-v--rus.pdf>
169. WHO. WHO | Statement on the Fourth Meeting of the International Health Regulations Emergency Committee regarding the International Spread of Wild Poliovirus. World Health Organization. 2015;(February).
170. Saúde M da. Portaria nº 1.813 - 11/11/2015 - Declara Emergência em Saúde Pública de importância Nacional (ESPIN) por alteração do padrão de ocorrência de microcefalias no Brasil. *Diário Oficial da União Brasil*; 2016.
171. Martines RB, Bhatnagar J, Keating MK, Silva-Flannery L, Muehlenbachs A, Gary J, et al. Notes from the Field: Evidence of Zika Virus Infection in Brain and

- Placental Tissues from Two Congenitally Infected Newborns and Two Fetal Losses--Brazil, 2015. MMWR Morbidity and mortality weekly report [Internet]. 2016 Feb;65(6):159—160. Available from: <http://dx.doi.org/10.15585/mmwr.mm6506e1>
172. Tucídides. História da Guerra do Peloponeso/Tucídides [Internet]. UnB E da, editor. São Paulo: Imprensa Oficial do Estado de São Paulo; 2001. p. 584. Available from: http://funag.gov.br/loja/download/0041-historia_da_guerra_do_peloponeso.pdf
173. Norman Howard-Jones. WHO - The scientific background of the International Sanitary Conferences - 1851-1938 [Internet]. HISTORY OF INTERNATIONAL PUBLIC HEALTH. Geneva: World Health Organization; 1975. p. 108. Available from: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/62873/1/14549_eng.pdf
174. WHO. WHO - Health legislation at the dawn of the XXI century [Internet]. Vol. 49, International Digest of Health Legislation. 1998. 319 p. Available from: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/63933/1/IDHL_1998_49_p1-296_Special_issue_eng.pdf
175. WHO. WHO | Revision process of the International Health Regulations (IHR). World Health Organization;
176. Barata R de CB. O desafio das doenças emergentes e a revalorização da epidemiologia descritiva. Revista de Saúde Pública [Internet]. 1997 Oct [cited 2016 Oct 25];31(5):531–7. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-89101997000600015&lng=pt&nrm=iso&tlng=pt
177. República P da. Decreto Nº 7.616, de 17 de novembro de 2011. Presidência da

República; 2011.

178. DA SILVA JR JB. Epidemiologia em serviço: uma avaliação de desempenho do Sistema Nacional de Vigilância em Saúde [Internet]. Universidade Estadual de Campinas; 2004. Available from: http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/Dr_JarbasTese_final.pdf
179. Baiter S, Benin A, Pinto SWL, Teixeira LM, Alvim GG, Luna E, et al. Epidemic nephritis in Nova Serrana, Brazil. *The Lancet*. 2000 May;355(9217):1776–80.
180. FUNASA - Fundação Nacional de Saude: Ministério da Saude. Relatório de Gestão 2002. Brasília: Ministério da Saude; 2003. p. p36.
181. FUNASA - Fundação Nacional de Saude: Ministério da Saude. Portaria Nº 473, de 31 de agosto de 2000. Brasília; 2000.
182. MS. Ministério da Saude Informa. Publicação Mensal da Subsecretaria de Assuntos Administrativos do Ministério da Saude. 2001;p11.
183. MS. Portaria Nº 30, de 7 de julho de 2005. Secretaria de Vigilância em Saude; 2005.
184. OMS. Regulamento Sanitário Internacional 2005. 2005.
185. Bueno MG, Martinez N, Abdala L, Santos CND dos, Chame M. Animals in the Zika virus life cycle: what to expect from megadiverse Latin American countries. *bioRxiv*. 2016;62034.
186. Shan C, Xie X, Barrett ADT, Garcia-Blanco MA, Tesh RB, Vasconcelos PF da C, et al. Zika Virus: Diagnosis, Therapeutics, and Vaccine. *ACS Infectious Diseases* [Internet]. 2016;acsinfecdis.6b00030. Available from: <http://pubs.acs.org/doi/abs/10.1021/acsinfecdis.6b00030>

187. Faye O, Faye O, Dupressoir A, Weidmann M, Ndiaye M, Alpha Sall A. One-step RT-PCR for detection of Zika virus. *Journal of Clinical Virology*. 2008;43(1):96–101.
188. 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. *Emerging Infectious Diseases*. 2008;14(8):1232–9.
189. Balm MND, Lee CK, Lee HK, Chiu L, Koay ESC, Tang JW, et al. A Diagnostic Polymerase Chain Reaction Assay for Zika Virus. *Anticancer Research*. 2012 Sep;9(84):1501–5.
190. Faye O, Faye O, Diallo D, Diallo M, Weidmann M, Sall AA. Quantitative real-time PCR detection of Zika virus and evaluation with field-caught mosquitoes. *Virology journal* [Internet]. 2013;10(1):311. Available from: <http://www.virologyj.com/content/10/1/311>
191. Kuno G, Chang G-JJ. Full-length sequencing and genomic characterization of Bagaza, Kedougou, and Zika viruses. *Archives of virology* [Internet]. 2007;152(4):687—696. Available from: <http://dx.doi.org/10.1007/s00705-006-0903-z>
192. Haddow AD, Schuh AJ, Yasuda CY, Kasper MR, Heang V, Huy R, et al. Genetic characterization of zika virus strains: Geographic expansion of the asian lineage. *PLoS Neglected Tropical Diseases*. 2012;6(2).
193. Teixeira M da G, Penna GO, Risi JB, Penna ML, Alvim MF, Moraes JC de, et al. Seleção das doenças de notificação compulsória: critérios e recomendações para as três esferas de governo. *Informe Epidemiológico do Sus* [Internet]. 1998 Mar [cited 2016 Jun 26];7(1):7–28. Available from:

http://scielo.iec.pa.gov.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0104-16731998000100002&lng=pt&nrm=iso&tlng=pt

194. Barboza P, Tarantola A, Lassel L, Mollet T, Quatresous I, Paquet C. Emerging viral infections in South East Asia and the Pacific region. *Medecine et maladies infectieuses* [Internet]. 2008 Oct;38(10):513—523. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.medmal.2008.06.011>
195. Weaver SC, Reisen WK. Present and future arboviral threats. *Antiviral research* [Internet]. 2010 Feb;85(2):328—345. Available from: <http://europepmc.org/articles/PMC2815176>

6. ARTIGO 1

Título:

The Brazilian Public Health Emergency of a Congenital Syndrome Associated with Zika Virus Infection: a Narrative Overview of Events and the Brazilian Response

Artigo sob revisão para submissão à revista internacional.

A SER SUBMETIDO: Infection-related microcephaly following the 2015 and 2016 outbreaks of Zika virus in Brazil

Wanderson Kleber de Oliveira¹,

Giovanny Vinícius Araújo de França¹,

Eduardo Hage Carmo¹,

Bruce Bartholow Duncan¹,

Ricardo de Souza Kuchenbecker¹,

Maria Inês Schmidt¹

Author affiliations: Brazilian Ministry of Health, Secretariat of Health Surveillance, Brasília, Brazil (W.K. Oliveira, G.V.A. França, E.H. Carmo) and Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Postgraduate Program in Epidemiology, Porto Alegre, Brazil (W.K. Oliveira, B.B. Duncan, R.S. Kuchenbecker, M.I. Schmidt)

Corresponding author:

Wanderson Kleber de Oliveira

Secretariat of Health Surveillance, Ministry of Health of Brazil

Esplanada dos Ministérios, Bloco G, Ed. Sede, 1º Andar, Ala Sul, Sala 137,

CEP.: 70.058-900 – Brasília/DF – Brazil

E-mail: wkoliveira@gmail.com or wanderson.kleber@saude.gov.br

¹ These authors contributed equally to this article

Background

The zoonotic emerging infectious disease by Zika virus has presented an epidemic pattern of outbreaks in Oceania (2007), French Polynesia (2013) and Americas (2015) (1). Most epidemics are due to emerging or reemerging infectious diseases, i.e., new diseases or old diseases in new places or effecting new, susceptible populations; already eliminated diseases being reintroduced; or even previously controlled etiologic agents (viruses, bacteria, fungi, etc.) presenting resistance or increased virulence as a result of mutations (2). One of these is the Zika virus, transmitted to people primarily through the bite of an infected vector-borne, however other secondary and important modes of transmission (mother-to-child, sexual, transfusion and organ transplant) was described since 2007 outbreaks (3,4). For Brazil and the Americas, the most important recent emerging infectious disease is the Zika virus. This arbovirus belongs to the Flavivirus genus of the family Flaviviridae, and was discovered in 1947 in Zika forest in Uganda (5).

After nine months, in November 18th, 2016, the World Health Organization (WHO) declared the end of the Public Health Emergency of International Concern (PHEIC) (6). This action was adopted for the fourth time since the 2007 and was defined as an extraordinary event that, under the International Health Regulations (IHR), constitutes risk to public health in other countries due to the international spread of disease and may require a coordinated international response (7–11). Considering the current epidemiological situation, the Brazilian government maintains the status of Public Health Emergency of National Concern (12,13).

The requirements of the revised IHR is adopt measures to increase capacity in detection, communication, and response to public health emergencies (PHE) (14). To improve these capacities the Brazil's national Unified Health System (Sistema

Único de Saúde, SUS) aggregated the new strategies and technologies in the National Health Surveillance System (NHS), highlights the Field Epidemiology Training Program (FETP-Brazil) in 2000 and the Focal Points to the International Health Regulations in the three levels of government (national, state and municipal), by the Centers for Strategic Information in Health Surveillance (Centro de Informações Estratégicas de Vigilância em Saúde, CIEVS), established to detect, monitor and manage the PHE, created and implemented in 2006 (15). Brazil is a federal republic that comprises 26 states plus a Federal District and 5,570 municipalities, and the implementation of these strategies in a country the size of Brazil is extremely complex.

In December 2011, the Decree number 7.616 established the criteria to declare the Public Health Emergency of National Concern (PHEIC) by epidemiological (present risk of national dissemination, produced by infectious agents unexpected, represent the reintroduction of eradicated disease, high gravity or extrapolate the responsiveness of state management of SUS); or disasters or a event recognized as emergency by decree or public calamity affecting citizens by unresponsiveness of state direction, district and municipal of SUS (12).

The objective of this report is to describe the sequence of events which occurred in Brazil from January 2015 to November 2016 as a result of outbreaks of Zika virus and the related congenital syndrome and to characterize the main constituents of the Brazilian national response to the epidemics, based in the used of capacities of preparedness and response of the NHS.

Methods

In order to obtain a comprehensive chronologic description of the main epidemiologic events and of the Brazilian response, we conducted a literature review using the search terms “zika virus” and “public health emergency” and “microcephaly”

in PubMed, from 1947 to November 30, 2016, with no language restriction. We identified a total of 67 papers.

To the same end, we also searched the grey literature using the Ministry of Health (MoH) official documents and technical reports as well as the Brazilian database Integrated Monitoring Events in Public Health (Sistema Integrado de Monitoramento de Eventos em Saúde Pública - SIME) up to November 3, 2016. SIME is a computer application designed to register and monitor public health events across Brazil. It is managed by the Center for Strategic Information in Health Surveillance (Centro de Informações Estratégicas de Vigilância em Saúde - CIEVS) of the MoH and includes unpublished reports from the Ministry's Event-Based Surveillance (EBS) system, in accordance with the National Focal Point Operation Plan (Plano de Operação do Ponto Focal Nacional para o Regulamento Sanitário Internacional) (16,17).

To create the epidemic curve of microcephaly we used the information of the Public Health Event Registry (Registro de Evento de Saúde Pública - RESP) which was created and implemented in November 2015 during the emergency response for notification of cases of microcephaly and/or other congenital anomalies, as well as fetal loss, based on monitoring of pregnant women and their newborns, up to date November 3, 2016 (18). Historical data of microcephaly was obtained through linkage to the Brazilian Live Birth Information System (Sistema de Informações sobre Nascidos Vivos – Sinasc).

To describe the Brazilian response, we divided the operational response to the emergency in Brazil into four phases. In the first phase, from January to June 2015, we describe how the Zika virus was discovered and isolated and the level of its importance for the public health concern. In the second phase, from July to December 2015, we

describe how the public health identified the shift in the pattern of microcephaly prevalence and the actions to investigate and prove the relationship between the Zika virus infection and microcephaly findings. In the third phase, from January to June 2016, we describe the growing of importance of this event and the declaration of PHEIC and the conclusion of Zika virus causality. In the end, the fourth phase, we describe the end of PHEIC, the Brazilian profile of microcephaly and the national efforts to control the Zika virus and other urban arboviruses, by vector-borne control measures.

Results

To summarize the major events related to the declared public health emergency concern, we plot in the timeline starting with the initial rumors of outbreaks of unknown etiology and when an increase in hospital admissions was observed in the Northeast region due to a disease notable for a self-limited pruritic rash, continuing up through November 2016, describing by phases below (Figure 1) (17,19).

Phase I - The beginning of the Zika virus epidemic (Jan-Jun, 2015)

Every year from December to April, the incidence of vector-borne outbreaks is higher than others periods, mainly for Dengue Fever and/or Yellow Fever (20,21). Public health officials in the Northeast region had previously confronted two outbreaks of measles, with cases lingering into 2015, with 168 confirmed cases in Ceará state in 2015 (22,23).

In early 2015, Dengue Fever Outbreaks affected the Northeast region, but many cases are negative for dengue and chikungunya and the signal maculopapular rash was more frequently (16,24). On February, rumors have been detected in the local media, initially in the States of Maranhão and Bahia, referring to an unknown exanthematic disease, the patients in general presented a mild non-specific disease

with rash and were treated symptomatically and initially discharged with a diagnosis of an indeterminate viral infection (25,26).

On February 10, 2015, these rumors gain international importance for the first time, Brazil is requested to verify, by the WHO IHR regional contact point in Pan-American Health Organization (PAHO), but the risk assessment not show importance to national or international public health, in that time (16,25,27). Based on the review of unpublished records, this marks the beginning of the epidemic that would later be described as Epidemic by the Zika virus. At that time, the virus was still not considered as an agent in epidemiological investigations (17).

In early March 2015, the CIEVS Team from Maranhão state send the first report of field investigation in the municipality of Barra do Corda and the preliminary description show the occurrence of about 500 cases presenting pruritic maculopapular rash in people of all age groups, and in some cases, there was a record of low fever, headache and joint pain, whose initial hypotheses were dengue, enterovirus, allergy, the population in Barra do Corda is 82,000 inhabitants. Another city, Caxias, distant about 260 kilometers, registered similar pattern in the same period (25). In the end of March, during an unpublished field case-control study, by primary data, a physician from Rio Grande do Norte (RN) compare the findings between Natal municipality and Feira de Santana in the Bahia state, both in Northeast region, and concluded that have another virus circulation, because the clinical findings of Exanthematous cases from Natal city were different from cases of Chikungunya outbreaks from Feira de Santana (17).

In March 28, 2015, the CIEVS of Ministry of Health (MoH) received the new verification by WHO IHR regional contact asking for the rumor about the mysterious illness in Camaçari, in the Bahia state (28). Later, based on blood samples collected

in March from seven affected cases living in the city of Camacari, Bahia were the first laboratory confirmed, for the first time in the Americas, published on April 29th, 2015, by the Universidade Federal da Bahia, by the specific RT-qPCR (29). By the beginning of symptoms, in March, another case of Zika virus detected in São Paulo, in Southeast region, detected on April, 2015 (30). In this month, the MoH released the first protocol to investigate the unknown exanthematous disease, with laboratorial investigation of the main etiologic agents known to produce rash, such as measles, rubella, parvovirus B19, chikungunya, Zika, dengue, other arboviruses, and enteroviruses, in addition to non-infectious causes and vaccination (17,31,32). The FETP-Brazil conducted field investigation in Bahia, Pernambuco, Rio Grande do Norte and based on these investigations, similarities between the new outbreaks were documented, and, as no known agent was identified as the cause, the presence an agent not previously circulating in Brazil was suggested. By May, a dengue-like syndrome with rash had been reported in 6,807 people in the Northeast states of Bahia, Maranhão, Rio Grande do Norte, Sergipe and Paraíba (17,31,33).

On June 2015, a meeting of national Brazilian experts was held in Fortaleza, Ceará in order to discuss the epidemiological situation to date and to establish a sentinel Zika virus surveillance system, which was immediately deployed (34). The preliminary evaluation at that time was that these outbreaks were of limited public health relevance, given their apparent mild natural history. On such a context that, Brazil was experiencing a concomitant explosive epidemic of dengue, accompanied by many cases of severe disease and some deaths, all over the country. Additionally, greater surveillance efforts required the establishment of laboratory support, which was not be immediately available given that no accurate serologic test existed, thus limiting the detection to sample containing virus RNA through RT-PCR testing. Based on the

evaluation of these cases series and the experience in French Polynesia, a strategy focusing on sentinel surveillance was adopted, with the exception of the state of Bahia, which opted for universal surveillance, but with limitations of laboratory investigation (17,35). This period is the inter-season, the incidence is low.

Phase II - The Neurological and Congenital Syndrome (Jul-Dec, 2015)

Starting in July 2015, epidemic events changed this level of concern, following the increase of Guillain-Barré Syndrome (36). A substantial number of cases presenting with neurological manifestations following a rash illness were registered in the Northeast states of Bahia, Pernambuco, and Piauí, with an average of 24 days (range 4-60 days) between the infection and the onset of first neurological symptoms (19,36). In Bahia, by July 13, 76 cases of neurological manifestations had been identified, 42 (55.3%) being confirmed as Guillain-Barré syndrome. Among the 42 cases of Guillain-Barré investigated, 26 (61.9%) reported having had symptoms consistent with a dengue-like syndrome (17). This increase in neurologic complications was corroborated by increases in hospitalizations noted through Brazil's Hospital Information System (Sistema de Internações Hospitalar – SIH) and national health system billings for immunoglobulins and plasmapheresis. Previous cases may have gone unnoticed, as until that moment, the only established way to monitor the incidence of Guillain-Barré and other neuropathies was through surveillance of acute flaccid paralysis, implemented many years previously to detect poliovirus circulation, but limited to individuals aged up to 15 years (37,38).

In the Northeast region, from end of August to the end of October, physicians from Pernambuco state observed the increase in the microcephaly prevalence (39). On October 22th, the MoH received a notification from Health Authorities from Pernambuco regarding 26 neonates with microcephaly seeking medical care in

different public and private reference hospitals (40). By the first report, the cases presented clinical examinations with normal results except for the microcephaly (39). Most newborns were at or near term, with preserved suction and transfontanellar ultrasound examination showed periventricular calcifications, hypoplasia of vernix cerebellar and lissencephaly compatible with previous infection (17). Eventual cases occurring previous to this date were less likely to have been notified, given that prior to November 2015 the only information system capturing data on microcephaly in Brazil was the Live Births Information System (Sistema de Informação de Nascidos Vivo - SINASC), this national system receives mandatory reports containing information from all births from health care institutions where the births occur. Though a checkbox for registry of microcephaly exists on the form used to register births, reporting was not uniform and head circumference not recorded (41).

On October 23, after carrying out a risk assessment analysis, the MoH informed the WHO about this unusual and unexpected increase in the occurrence of microcephaly cases (40). On November 11th, based on the initial risk assessment, the MoH declared a Public Health Emergency of National Importance and adopted extraordinary measures of emergency response, as outlined in the Protocol for Surveillance and Response to the Occurrence of Microcephaly Related to Zika Virus Infection (Protocolo de Vigilância e Resposta à Ocorrência de Microcefalia e/ou Alterações do Sistema Nervoso Central - SNC), for the first time such a protocol had been adopted in the history of public health actions in Brazil (12,13,31). The most affected states, following guidelines of the Brazilian National Emergency Response Plan, established Emergency Operations Centers to monitor and manage the situation, including the adoption of local guidelines for notification (42).

Following the declaration of the Emergency, the MoH additionally adopted measures to ensure transparency and accuracy of information, and to be the institutional voice, holding press conferences when new information of relevance to public health had been produced. In addition, it created an electronic portal to centralize the information at a single location (<http://combateaedes.saude.gov.br>).

On November 17, the MoH established preliminary procedures for monitoring the occurrence of microcephaly cases countrywide, providing an operational definition for notification in preterm and term newborns (31). In this first publication, considering the lack of evidence regarding the etiology of the event, a more sensitive definition of microcephaly was adopted in order to capture the largest number of probable cases (31). On November 19, the MoH launched the Registry of Public Health Events (Registro de Eventos em Saúde Pública - RESP), specific for the notification of microcephaly and other congenital birth defects (18,31). The first operational case definition included all full-term infants with a head circumference ≤ 33 cm, towards the end of 2015, the MoH defined microcephaly as a head circumference ≤ 32 cm in any full-term newborn (31).

On November 27, the MoH updated its risk assessment considering new findings showing the presence of Zika virus in post-mortem tissues of two adults and of a newborn with microcephaly, these findings constituted the world's first report of deaths associated with Zika virus infection (31,43). On November 30, the technical experts of the Global Outbreak Alert and Response Network (GOARN) arrived in Brazil to assist the MoH in various areas, including arbovirus virology, epidemiology and disease surveillance, in cooperation with the Pan-American Health Organization (PAHO/WHO) (31). GOARN, a collaboration of existing institutions and networks which

is constantly on alert and ready to respond, provides resources which assist in the WHO's coordination of international outbreak responses using resources (44).

On December 5, the MoH launched the National Plan for Confronting *Aedes aegypti* and Microcephaly (Plano Nacional de Enfrentamento ao *Aedes* e à Microcefalia) (30). As part of this plan, a national military force was deployed to Pernambuco state to support the actions of Zika virus vector control (37).

Phase III - The international concern (Jan-Jun, 2015)

In early January 2016, new findings linking Zika virus to congenital syndromes through viral detection in newborn and fetal tissues, stimulated international community and U.S. government actions in response to the emergency, and led the WHO to perform a new risk assessment of the event. Later in January, a national expert committee recommended the expansion of the sentinel surveillance strategy to enable universal surveillance for Zika virus in Brazil (45,46).

On January 27, French Polynesia reported an approximately 20-times greater frequency of Guillain-Barré cases compared to the previous year (36,47). On February 1, based on the epidemiological situations of Brazil and French Polynesia, and on the new risk assessment performed, the WHO, following International Health Regulations protocol, declared a Public Health Emergency of International Concern (PHEIC) (11). It simultaneously launched the global Strategic Response Framework and Joint Operations Plan which focused on mobilizing and coordinating partners, experts and resources to respond to the spread of Zika virus and associated neonatal malformations and neurological conditions (48). On February 23, the WHO Director-General, Dr. Margaret Chan, visited Brazil (49).

In March, 2016, the Brazilian national microcephaly protocol was updated, and new case definitions for surveillance were instituted, adopting the more detailed and

specific Intergrowth standards for head circumference which define microcephaly as a head circumference ≥ 2 standard deviations (SDs) below the mean for age and sex (46). On July 22, the Fiocruz Institute (Fundação Oswaldo Cruz) announced that it had detected Zika virus in *Culex quinquefasciatus* mosquitoes collected in houses in Pernambuco (50).

Phase IV – The end of Public Health Concern (Jul-Dec, 2016)

In August, the WHO updated the preliminary characterization of Zika congenital syndrome as a follow-up to a meeting in July, in Recife (49). During this same month, the MoH announced the scaling up of new vector control tools approved by WHO, such as *Wolbachia* infected *Aedes* mosquitoes, genetically modified mosquitoes and traps for surveillance (37).

From August 5 to 21, 2016, the Olympic games will take place in 32 venues in Rio de Janeiro, plus five football co-host cities: Belo Horizonte, Brasília, Manaus, Salvador and São Paulo and from September 7 to 18, only in Rio de Janeiro, based on the Risk Assessment, the probable level of cases during the Olympic Games expected to follow a similar pattern to that of Dengue, given that they have the same vector (51). MoH registered 11,235 attendances inside and outside the Olympic venues, competition stadiums and other places of great concentration of tourists, of the total, 10,157 were clinical visits, 932 lesions, 30 mandatory notifiable diseases and 365 removals to health units. Only two suspected cases of Zika virus were recorded, one being discarded and the other inconclusive, the preliminary data confirm that the climatic conditions of the time and the mobilization in the fight against the mosquito helped in the reduction of the mosquito's proliferation (52).

On October 26, 2016, RENEZIKA, a network formed by specialists and health system managers as well as representatives of strategic institutions, was launched (www.renezika.org) (37).

On November 18, 2016, the WHO declared the end of the Public Health Emergency of International Concern (PHEIC) (49). In the same day, the MoH-Brazil announced the new measures to improve the diagnose and the health assistance including a second fetal ultrasound during prenatal and the acquisition of 3,5 million units of rapid test for Zika virus (53).

Epidemiological situation

In the world, as of December 1st, 2016, 58 countries and territories have reported outbreaks, with 28 (48%) reporting a total of 2,227 potentially associated cases of microcephaly. Of these, 2,189 (91%) have occurred in Brazil (54).

In Brazil, as of December 3, 2016, were reported 10,577 suspected cases in the RESP. These, 9,928 (93.9%) were newborn or infants with microcephaly and/or CNS malformation cases suggestive of congenital infections (Figure 2). From January to September were registered 28 cases, since October 2015 the number increase from 13 to 79 cases, when start the national response. In March 10, 2016, the MoH change the case definition and observed decrease of cases since this month. In November, the WHO declared end of PHEIC (Figure 2).

Comparing the total of cases reported for Congenital Abnormalities and Microcephaly in the SINASC with microcephaly and/or CNS malformation cases suggestive of congenital infections reported in RESP, observed the increase of Congenital Abnormalities from September 2015 to April 2016, and the absolute number is a little bit higher than historical months before (Figure 3). However, the cases

reported with 48 hours between date of notification and date of birth is almost similar (Figure 3).

The total of confirmed cases of microcephaly and/or CNS malformation cases suggestive of congenital infections was 2,233 (21%) of total suspected cases. Theses 2,069 (92.7%) were reported as newborn or infant and 164 (7.3%) were stillbirth or fetuses (Figure 4).

Discussion

Over the last two years, Brazil was unexpectedly confronted with a vast epidemic of a viral agent capable of producing grave individual consequences. Prompt actions were undertaken, permitting a greater social control of the situation, and though the epidemic continues, thankfully the worst case scenario has not materialized and the structures are now in place to permit adequate monitoring and the development of future public health decisions and policies (Figure 2). Although the number of cases still higher than historical information in the Sinasc. Maybe this is more near the real prevalence (Figure 3).

Given the above narrative of events and considering the official actions adopted immediately before and during the 1st 12 months of the public health emergency. To understand how Brazil developed this capacity, it is important to place the response within the context of the public health structure that has been developed in Brazil over the past 25 years, since the implemented FETP and CIEVS Network. The first local response in Maranhão state by local capacities is a prove of the better core capacity for surveillance and response, another example is the opportunity to detect and response in Pernambuco state, their action was relevant to change the comprehension about the Zika virus consequences.

In parallel, the incorporation of the International Health Regulations (IHR) in 2005 led to new procedures to strengthen capacities to detect and respond to public health emergencies, including the structuring of a national command center for emergencies (CIEVS) which coordinates a national network composed of state and local centers and reference professionals in the fields of laboratory, assistance and epidemiology and other areas of expertise necessary for resolution of detected problems.

The decision to declare the national public health emergency was taken considering the principle of precaution. In a scenario of uncertainty, the Ministry of Health adopted measures even without robust evidence to support the decision. The Brazilian government needed to mobilize society as a whole and allocate governmental resources. Considering the rapid expansion and important consequences of the epidemic in the Northeast in the first half 2015, documentation of virus circulation outside of the Northeast, and the recent history of major, explosive arbovirus epidemics in Brazil, a real potential for devastating consequences existed. One year later, though the consequences of Zika virus epidemics remain uncertain, the more drastic estimates of the magnitude of the consequences, thankfully, have not materialized. More detailed monitoring of the progression of the epidemic in Brazil continues. As state level laboratories are now all equipped with reagents to identify the Zika virus, it is likely that future cases of microcephaly that occur in the community will be detected and classified with less delay.

Yet outbreaks of Zika virus infection are far from over and many vital questions remain. What were the set of favorable environmental conditions which led to such a serious impact of the first wave of infection in the Northeast? Several hypotheses have been raised, many, such as specific concomitant infections, and exposure to physical

and chemical products, have been discarded or proven much less likely on the basis of early field studies. However, many additional in-depth and detailed studies are necessary prior to the conclusion that there are no other external factors involved. Much about Zika virus remains to be elucidated, including its chain of transmission, especially mother-to-child transmission, related susceptibility factors such as history of previous infections and immunological characteristics, the full spectrum of its consequences on fetal neural development, its urban or sylvatic animal reservoirs, and the importance of non-vectorial ways of transmission during the epidemic and endemic seasons.

In conclusion, we have presented a narrative case history of initial events and the official response at the epicenter of one of the most important emerging infectious disease epidemics of the 21st Century. Hopefully this review furnished elements for those interested in improving preparation in their respective communities in terms of the methods and structure of emergency responses to the occurrence of Zika virus outbreaks and currently unforeseen but similar future events.

Acknowledgements

We wish to thank the health professionals who notified and investigated their cases and thus contributed to strengthening the Brazilian National Health System (SUS) at local, regional, and national level, General Coordination of National Dengue Control Program; General Coordination of Surveillance and Response; General Coordination of Public Health Laboratories; General Coordination of Information and Epidemiological Analysis; Coordination of Pan American Health Organization in Brazil. The Ministry of Health supported this study.

References

1. Musso D, Gubler DJ. Zika virus. *Clinical Microbiology Reviews* [Internet]. 2016;29(3):487–524. Available from: <http://cmr.asm.org/content/29/3/487.abstract>
2. Bethesda. *Understanding Emerging and Re-emerging Infectious Diseases*. 2007;(Md):1–31.
3. Musso D, Gubler DJ. Zika virus. *Clinical Microbiology Reviews*. 2016;29(3):487–524.
4. Rodriguez-Morales AJ, Bandeira AC, Franco-Paredes C. The expanding spectrum of modes of transmission of Zika virus: a global concern. *Annals of clinical microbiology and antimicrobials* [Internet]. 2016;15(1):13. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=4776405&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
5. Dick GW., Kitchen S., Haddock A. Zika Virus (I). Isolations and serological specificity. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene* [Internet]. 1952 Sep [cited 2016 Jan 12];46(5):509–20. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/0035920352900424>
6. World Health Organization. Website - Fifth meeting of the Emergency Committee under the International Health Regulations (2005) regarding microcephaly, other neurological disorders and Zika virus [Internet]. Media centre - WHO. 2016 [cited 2016 Nov 3]. Available from: <http://www.who.int/mediacentre/news/statements/2016/zika-fifth-ec/en/>
7. WHO. *International Health Regulations (2005) - Third Edition*. WHO. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 2016. 84 p.
8. WHO. WHO | Swine influenza [Internet]. World Health Organization. World

- Health Organization; 2010 [cited 2016 Jul 9]. Available from: http://www.who.int/mediacentre/news/statements/2009/h1n1_20090425/en/
9. WHO. WHO | Statement on the 1st meeting of the IHR Emergency Committee on the 2014 Ebola outbreak in West Africa [Internet]. World Health Organization. World Health Organization; 2014 [cited 2016 Jul 9]. p. 1–5. Available from: <http://www.who.int/mediacentre/news/statements/2016/end-of-ebola-pheic/en/>
 10. WHO. WHO | Statement on the Fourth Meeting of the International Health Regulations Emergency Committee regarding the International Spread of Wild Poliovirus. World Health Organization [Internet]. 2015 [cited 2016 Jul 9];(February). Available from: <http://www.who.int/mediacentre/news/statements/2014/polio-20140505/en/>
 11. WHO. 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. World Health Organization [Internet]. 2016 [cited 2016 Jul 9];37(2005):2–5. Available from: <http://www.who.int/mediacentre/news/statements/2016/1st-emergency-committee-zika/en/>
 12. BRAZIL. Decreto nº 7.611, de 17 de Novembro de 2011. Dispõe sobre a declaração de ESPIN e institui a Força Nacional do SUS [Internet]. Diário Oficial da União Brasília, Brazil: Presidência da República; 2011 p. 17–20. Available from: https://www.planalto.gov.br/ccivil_03/_ato2011-2014/2011/decreto/d7616.htm
 13. BRASIL. Portaria nº 1.813, de 11 de novembro de 2015 - Declara Emergência em Saúde Pública de importância Nacional (ESPIN) por alteração do padrão de ocorrência de microcefalias no Brasil. [Internet]. Diário Oficial da União: Seção

- 1, nº 216 Brasília, Brasil; 2016. Available from: <http://pesquisa.in.gov.br/imprensa/jsp/visualiza/index.jsp?jornal=1&pagina=51&data=12/11/2015>
14. WHO. WHO | International Health Regulations (2005). Who [Internet]. 2016;2005:84. Available from: <http://www.who.int/ihr/publications/9789241580496/en/>
15. Teixeira MG, Costa MC, Souza LP, Nascimento EM, Barreto ML, Barbosa N, et al. Evaluation of Brazil's public health surveillance system within the context of the International Health Regulations (2005). Rev Panam Salud Publica [Internet]. 2012;32(1):49–55. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=22910725
16. BRASIL. Plano de operação do ponto focal nacional para o regulamento sanitário internacional [Internet]. 1ª Edição. Oliveira WK de, Junior CD de G, Freitas DRC de, Gomes DB de C, Carmo EH, Duailibe FT, et al., editors. Brasília, Brasil: Editora do Ministério da Saúde; 2016 [cited 2016 Oct 31]. 120 p. Available from: <http://portalsaude.saude.gov.br/images/pdf/2016/agosto/04/PF-RSI-2016-e.pdf>
17. BRASIL. Website - Integrated Monitoring Events in Public Health (SIME) [Internet]. Computer application designed for the registry and monitoring of national level public health events. 2016 [cited 2016 Oct 31]. Available from: <http://portalsinan.saude.gov.br/sime>
18. BRASIL. Portal da Secretaria de Vigilância em Saúde do Ministério da Saúde [Internet]. Informações sobre o Sinan (Sistema de Informação de Agravos de Notificação) e RESP (Registro de Eventos de Saúde Pública). 2016 [cited 2016

- Oct 31]. Available from: <http://portalsinan.saude.gov.br/>
19. Cardoso CW, Paploski IAD, Kikuti M, Rodrigues MS, Silva MMO, Campos GS, et al. Outbreak of Exanthematous Illness associated with Zika, Chikungunya, and Dengue viruses, Salvador, Brazil. *Emerging Infectious Diseases* [Internet]. 2015 Dec [cited 2015 Nov 23];21(12):2274–6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26584464>
 20. Teixeira MG, Siqueira JB, Ferreira GLC, Bricks L, Joint G. Epidemiological Trends of Dengue Disease in Brazil (2000-2010): A Systematic Literature Search and Analysis. *PLoS Neglected Tropical Diseases*. 2013;7(12).
 21. Monath TP, Vasconcelos PFC. Yellow fever. *Journal of Clinical Virology* [Internet]. 2015;64:160–73. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jcv.2014.08.030>
 22. PAHO. Epidemiological Alert - Measles outbreaks and implications for the Americas [Internet]. Washington, D.C: Pan American Health Organization; 2015. Available from: http://www.paho.org/hq/index.php?option=com_docman&task=doc_download&Itemid=&gid=29016&lang=pt
 23. SVS/MS; SES/CE. Descrição do Surto de Sarampo no Ceará, 2013 a 2015 [Internet]. www.saude.ce.gov.br. 2015 [cited 2016 May 14]. p. 6. Available from: <http://www.saude.ce.gov.br/index.php/boletins?download=1520%3Aencerramento-surto-sarampo>
 24. De Góes Cavalcanti LP, Tauil PL, Alencar CH, Oliveira W, Teixeira MM, Heukelbach J. Zika virus infection, associated microcephaly, and low yellow fever vaccination coverage in Brazil: is there any causal link? *Journal of infection in developing countries* [Internet]. 2016;10(6):563—566. Available from:

- <http://dx.doi.org/10.3855/jidc.8575>
25. ProMED-mail. Undiagnosed Illness - Brazil: (Maranhã) Request for Information - 09/02/2015 [Internet]. Www.Caxias.Ma.Gov.Br. 2016 [cited 2016 Oct 30]. Available from: <http://www.promedmail.org/post/3150347>
 26. ProMED-mail. Doença misteriosa assusta população de Camaçari - 23/03/2015 [Internet]. A Tarde. 2015 [cited 2016 Dec 3]. Available from: <https://www.promedmail.org/post/3253769>
 27. WHO. International Health Regulations (2005) - Third Edition [Internet]. WHO. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 2016 [cited 2016 Jul 9]. 84 p. Available from: <http://www.who.int/ihr/publications/9789241580496/en/>
 28. G1. Doença sem diagnóstico assusta moradores de Camaçari: “angustiante.” Portal Globo de Jornalismo. 2015.
 29. Campos GS, Bandeira AC, Sardi SI. Zika virus outbreak, Bahia, Brazil. *Emerging Infectious Diseases* [Internet]. 2015 Oct [cited 2015 Oct 23];21(10):1885–6. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=4593454&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
 30. Barjas-Castro ML, Angerami RN, Cunha MS, Suzuki A, Nogueira JS, Rocco IM, et al. Probable transfusion-transmitted Zika virus in Brazil. *Transfusion* [Internet]. 2016 Jul [cited 2016 Oct 31];56(7):1684–8. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/trf.13681>
 31. Brasil. Protocol for surveillance and response to the occurrence of microcephaly related to Zika virus infection (Portuguese) [Internet]. Surveillance S of H, editor. www.saude.gov.br/svs. Brasilia/Brasil, Brazil; 2015 [cited 2016 Oct 31]. Available from:

- <http://portalsaude.saude.gov.br/images/pdf/2015/dezembro/09/Microcefalia---Protocolo-de-vigil--ncia-e-resposta---vers--o-1----09dez2015-8h.pdf>
32. Focosi D, Maggi F, Pistello M. Zika Virus: Implications for Public Health. *Clinical infectious diseases* : an official publication of the Infectious Diseases Society of America [Internet]. 2016 Jul 15 [cited 2016 Jul 2];63(2):227–33. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27048745>
 33. Oliveira WK de, Luz K, Nogueira RA, Marcelo Yoshito Wada, Maria Luiza Lawinsky Lodi, Souza PB de, et al. Boletim Epidemiológico - Febre pelo vírus Zika: uma revisão narrativa sobre a doença. Brasília: SVS/MS; 2015.
 34. SVS/MS. Oficina de estruturação do modelo de vigilância de zika vírus no Brasil - 14/06/2015 [Internet]. 2015 [cited 2016 Jul 27]. Available from: <http://medtrop2015.com.br/pdf/programaOficial.pdf>
 35. SVS/MS. Protocolo para Implantação de Unidades Sentinelas para Zika vírus. Brasília: Secretaria de Vigilância em Saúde/Ministério da Saúde;
 36. dos Santos T, Rodriguez A, Almiron M, Sanhueza A, Ramon P, de Oliveira WK, et al. Zika Virus and the Guillain–Barré Syndrome — Case Series from Seven Countries. *New England Journal of Medicine* [Internet]. 2016 Aug 31 [cited 2016 Sep 11];NEJMc1609015. Available from: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMc1609015>
 37. BRASIL. Website of Ministry of Health [Internet]. National Plan, Protocols and Guidelines to Preventing and combating Dengue, Chikungunya and Zika vírus. 2016 [cited 2016 Oct 31]. Available from: <http://combateaedes.saude.gov.br/en/>
 38. Araujo LM, Ferreira MLB, Nascimento OJ. Guillain-Barre syndrome associated with the Zika virus outbreak in Brazil. *Arquivos de neuro-psiquiatria* [Internet]. 2016 Mar;74(3):253—255. Available from: <http://dx.doi.org/10.1590/0004->

282X20160035

39. de Oliveira W, Cortez-Escalante J, De Oliveira WTGH, do Carmo GMI, Henriques CMP, Coelho GE, et al. Increase in Reported Prevalence of Microcephaly in Infants Born to Women Living in Areas with Confirmed Zika Virus Transmission During the First Trimester of Pregnancy - Brazil, 2015. *MMWR Morbidity and mortality weekly report* [Internet]. 2016;65(9):242—247. Available from: <http://dx.doi.org/10.15585/mmwr.mm6509e2>
40. Heukelbach J, Alencar CH, Kelvin AA, de Oliveira WK, de Góes Cavalcanti LP. Zika virus outbreak in Brazil. *Journal of Infection in Developing Countries*. 2016;10(2):116–20.
41. BRASIL. Website - Sistema de Informação de Nascidos Vivos (SINASC) [Internet]. Protocolos e Guias sobre a coleta de dados sobre os nascimentos no Brasil. 2016 [cited 2016 Oct 31]. Available from: <http://svs.aids.gov.br/cgiae/sinasc/>
42. SVS/MS. Plano de Resposta às Emergências em Saúde Pública [Internet]. 2014. 44 p. Available from: <http://portalsaude.saude.gov.br/images/pdf/2014/outubro/07/plano-de-resposta-emergencias-saude-publica-2014.pdf>
43. Brasil/MS. Ministério da Saúde confirma relação entre vírus Zika e microcefalia, 28 de novembro de 2015. [Internet]. Nota à imprensa. 2015 [cited 2015 Dec 6]. Available from: <http://portalsaude.saude.gov.br/index.php/cidadao/principal/agencia-saude/21014-ministerio-da-saude-confirma-relacao-entre-virus-zika-e-microcefalia>
44. World Health Organization. Website of Global Outbreak Alert and Response

- Network (GOARN) [Internet]. Collaboration of existing institutions and networks, constantly alert and ready to respond. 2016 [cited 2016 Oct 31]. Available from: http://www.who.int/ihr/alert_and_response/outbreak-network/en/
45. Martines RB, Bhatnagar J, Keating MK, Silva-Flannery L, Muehlenbachs A, Gary J, et al. Notes from the Field: Evidence of Zika Virus Infection in Brain and Placental Tissues from Two Congenitally Infected Newborns and Two Fetal Losses--Brazil, 2015. *MMWR Morbidity and mortality weekly report* [Internet]. 2016 Feb;65(6):159—160. Available from: <http://dx.doi.org/10.15585/mmwr.mm6506e1>
46. BRASIL. Protocolo de vigilância e resposta à ocorrência de microcefalia - Versão 1.2 - 09/12/2015 [Internet]. Brasilia/Brasil: Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde; 2016 [cited 2016 Nov 1]. 55 p. Available from: <http://pesquisa.bvsalud.org/ghl/resource/en/lil-773183>
47. Cao-Lormeau V-M, Blake A, Mons S, Lastère S, Roche C, Vanhomwegen J, et al. Guillain-Barré Syndrome outbreak associated with Zika virus infection in French Polynesia: a case-control study. *The Lancet* [Internet]. 2016;387(10027):1531—9. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0140673616005626>
48. PAHO. Guidelines for surveillance of Zika virus disease and its complications [Internet]. 1st ed. Washington, D.C: Pan American Health Organization; 2016. 60 p. Available from: http://iris.paho.org/xmlui/bitstream/handle/123456789/28405/9789275118948_eng.pdf?sequence=1&isAllowed=y
49. World Health Organization. Website - Emergencies of Zika virus [Internet]. The history of Zika Virus. 2016 [cited 2016 Jul 10]. Available from:

- <http://www.who.int/emergencies/zika-virus/history/en/>
50. Guedes DRD, Paiva MHS, Donato MMA, Barbosa PP, Krovovsky L, Rocha SW dos S, et al. Zika virus replication in the mosquito *Culex quinquefasciatus* in Brazil. bioRxiv. 2016;
 51. Brazil. Risk assessment - Olympic games host cities [Internet]. Ministry of Health of Brazil. 2016 [cited 2016 Dec 3]. Available from: <http://portalsaude.saude.gov.br/images/pdf/2016/agosto/05/AVALIA----O-DE-RISCO-DOCUMENTO-UNICO-14JUL2016---ingles.pdf>
 52. Ministério da Saúde. Website - Balanço Olimpíadas [Internet]. Saúde registrou 11.235 atendimentos nos Jogos Olímpicos. 2016 [cited 2016 Dec 3]. Available from: <http://portalsaude.saude.gov.br/index.php/cidadao/principal/agencia-saude/25428-saude-registrou-11-235-atendimentos-nos-jogos-olimpicos>
 53. Ministério da Saúde. Website - Enfrentamento ao Zika [Internet]. Saúde amplia acesso a diagnóstico e cuidado das gestantes e bebês. 2016 [cited 2016 Dec 3]. Available from: <http://portalsaude.saude.gov.br/index.php/cidadao/principal/agencia-saude/26385-saude-amplia-acesso-a-diagnostico-e-cuidado-das-gestantes-e-bebes>
 54. World Health Organization. WHO Situation Report - Zika virus, Microcephaly and Guillain-Barré Syndrome - 01/12/2016 [Internet]. Situation Report. Geneva; 2016 [cited 2016 Dec 3]. Available from: <http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/251811/1/zikasitrep1Dec2016-eng.pdf?ua=1>

Figures and tables

Figure 1.

Timeline for major events in Brazil related to the Zika virus outbreak and public health response, from 2014 to 2016

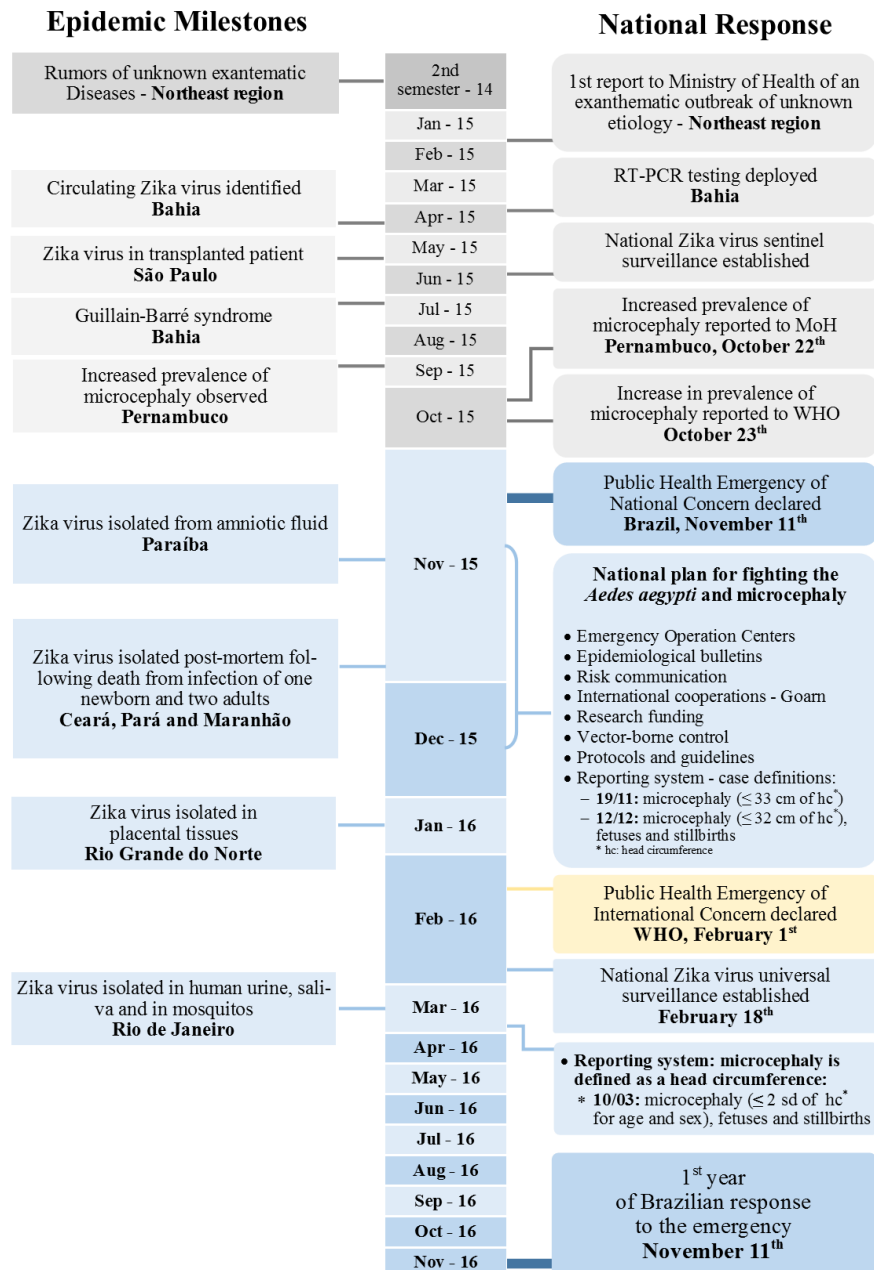
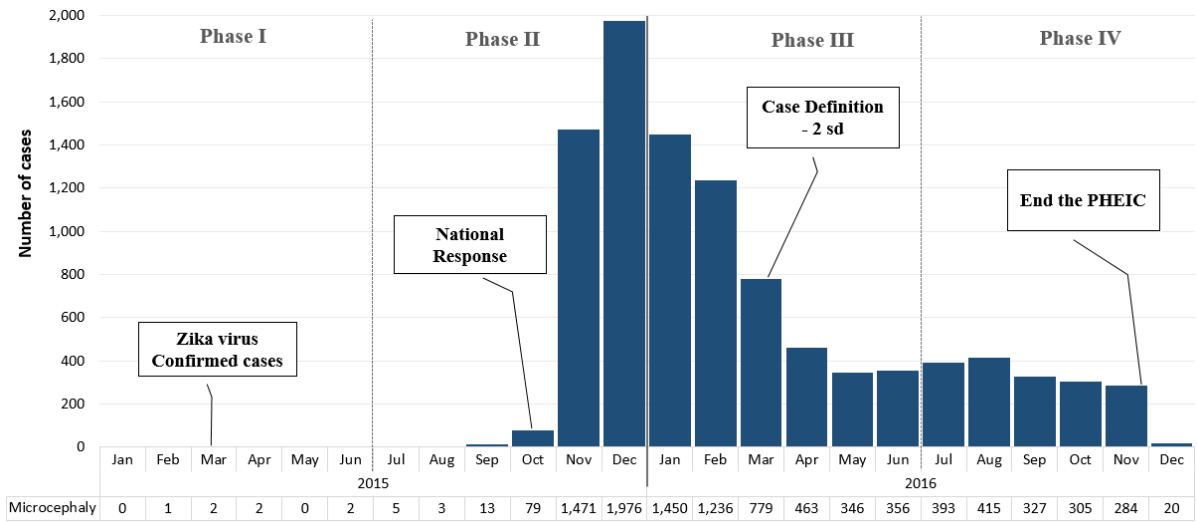


Figure 2.

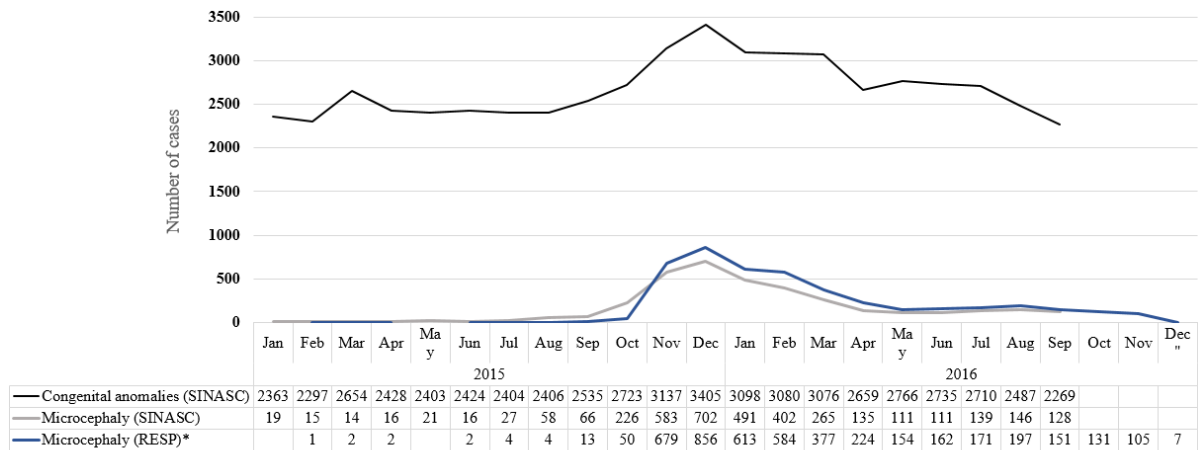
Suspected cases of Microcephaly cases suggestive of congenital infections in Newborn/Infant reported in the Public Health Event Registry (RESP), by month of notification. Brazil, 2015 and 2016



Source: Resp - up to date 3/12/2016

Figure 3

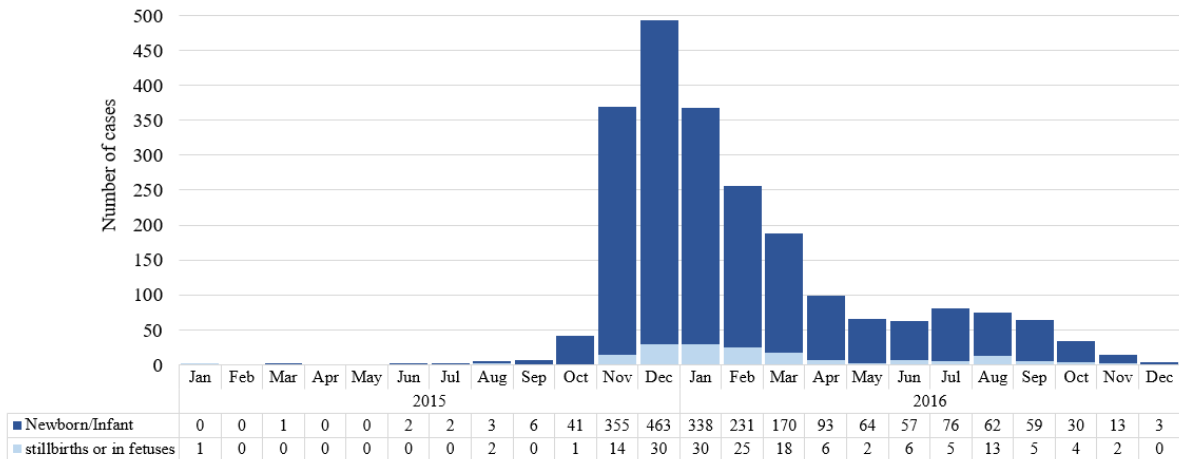
Suspected cases of Microcephaly cases suggestive of congenital infections in Newborn/Infant reported in the first 48 hours of live in the Public Health Event Registry (RESP) and Congenital Abnormalities and Microcephaly reported in the Live Birth Information System (SINASC), by month of notification. Brazil, 2015 and 2016



Source: RESP (*cases reported in the first 48 hs of live, "preliminary data) and SINASC - Up to date 03/12/2016

Figure 4.

Confirmed cases of Microcephaly and/or CNS malformation cases suggestive of congenital infections by month of notification. Brazil, 2015 and 2016.



Source: RESP - Up to date 03/12/2016

7. ARTIGO 2

Título:

Infection-related microcephaly after the 2015 and 2016 Zika virus outbreaks in Brazil: a surveillance-based analysis

Artigo publicado em Open Access pela Revista The Lancet em 21 de junho de 2017

[http://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(17\)31368-5/fulltext](http://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(17)31368-5/fulltext)

Infection-related microcephaly after the 2015 and 2016 Zika virus outbreaks in Brazil: a surveillance-based analysis

Wanderson Kleber de Oliveira (wanderson.kleber@saude.gov.br)^{1,2}

Giovanny Vinícius Araújo de França¹

Eduardo Hage Carmo¹

Bruce Bartholow Duncan²

Ricardo de Souza Kuchenbecker²

Maria Inês Schmidt²

1. Secretariat of Health Surveillance, Brazilian Ministry of Health, Brasília, Brazil

2. Postgraduate Program in Epidemiology, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, Brazil

Corresponding author:

Wanderson Kleber de Oliveira

Secretariat of Health Surveillance, Ministry of Health of Brazil

Esplanada dos Ministérios, Bloco G, Ed. Sede, 1º Andar, Ala Sul, Sala 137,

CEP.: 70.058-900 – Brasília/DF – Brazil

E-mail: wkoliveira@gmail.com

RESEARCH IN CONTEXT

Evidence before this study

Zika virus (ZIKV) has now been convincingly identified as a causal agent of microcephaly and other congenital abnormalities. The striking increase in microcephaly seen in the Northeast of Brazil following initial ZIKV outbreaks raised national and international concern of the future risk ensuing from uncontrollable ZIKV outbreaks around the world. Most of what has been reported so far regarding ZIKAV related microcephaly in Brazil has focused on the limited time period of the initial outbreak in the Northeast.

Added value of this study

Brazilian national surveillance databases allow a description of the ZIKV epidemic in Brazil and in specific regions from its start up to November 2016. This is the first comprehensive report of the extent and the temporal and spatial contours of the ZIKV outbreaks and related microcephaly in Brazil. As of November 12, 2016, despite new major Zika virus outbreaks disseminated throughout most of the country, only a minimal second rise in the risk of confirmed infection-related microcephaly was noted in the Northeast, location of the initial reports of excess microcephaly. This rise was accompanied by relatively small increases in the occurrence of microcephaly in three of the four remaining Brazilian regions.

Implications of all the available evidence

Reasons for these differences in microcephaly occurrence over time and space are not clear, possibly including the intensity of the ZIKV outbreak, the success of public health responses and the differential presence of yet to be described secondary

factors. These findings, coupled with those now being reported in other countries, suggest that the striking increase in microcephaly seen initially in the Northeast of Brazil appears to be the exception rather than the rule. New studies are needed, some already in the field, to elucidate the reasons for this variability and, more importantly, to capture the full spectrum and burden of the congenital abnormalities due to ZIKV infection. Given the importance of the possible long-term complications of ZIKV infection during pregnancy, continued surveillance is mandatory. Moreover, the widespread and rapid emergence of chikungunya and now ZIKV signal the need to strengthen surveillance systems and their capacity to promptly respond to new outbreaks of emerging infectious agents of potential global consequence.

Summary

Background: On November 11, 2015, the Brazilian Ministry of Health declared a Public Health Emergency of National Concern in response to increased microcephaly possibly related to previous Zika virus (ZIKV) outbreaks. We describe the course of the dual epidemics of ZIKV infection during pregnancy and microcephaly in Brazil up to the first anniversary of this declaration.

Methods: We used secondary data obtained through the Ministry of Health surveillance systems up to November 12, 2016. We considered as possible ZIKV infection during pregnancy all suspected cases of ZIKV disease and all initially suspected but later discarded cases of dengue and chikungunya fever. We defined confirmed infection-related microcephaly in newborns/infants as the presence of a head circumference ≥ 2 standard deviations below the age/sex mean accompanied by diagnostic imaging consistent with an infectious etiology, and/or laboratory or clinical/epidemiological results positive for ZIKV or STORCH. We describe the frequency of cases of ZIKV infection and microcephaly over time and region, and their spatial clustering by kernel density estimation.

Findings: Two distinct waves of possible ZIKV infection extended across all Brazilian regions in 2015 and 2016 with 1,673,272 notified cases, of which 41,473 (2.5%) were in pregnant women. During this period, 1,950 cases of infection-related microcephaly were confirmed. Most cases (70%) occurred in the Northeast region following the 1st wave of ZIKV infection, with peak monthly occurrence estimated at 49.9/10,000 live births. Following a major, well-documented second wave of ZIKV infection in all regions of Brazil from late 2015 to mid-2016, occurrence of microcephaly was markedly lower, reaching epidemic levels in 4 of the 5 regions with estimated monthly peaks varying from 3.2 to 15/10,000 live births.

Interpretation: The distribution of infection-related microcephaly following ZIKV outbreaks has varied across time and Brazilian regions. Reasons for these apparent differences remain to be elucidated.

Funding: None

Introduction

Zika virus (ZIKV) is an emerging infectious disease first isolated in 1947 in the Zika Forest of Uganda.¹ Before 2007 ZIKV, rarely reported in human populations, was not a major public health concern.¹ New clinical findings following outbreaks in Micronesia (2007), French Polynesia (2013) and Brazil (2015/2016) have changed this view.¹⁻³ Although understanding of the natural history and spectrum of ZIKV infections remains incomplete, the acute illness may range from mild to severe, and chronic complications extend across physical and mental domains with lifelong implications.⁴⁻⁶ The virus is transmitted both indirectly (vector, blood transfusion or organ transplant) or directly (sexual or mother-to-child transmission).^{1,3,7}

In the Americas, ZIKV could have been introduced as early as 2013.⁸ Human infections in Haiti in 2014 have been well documented.⁹ In Brazil, clusters of an unknown exanthematic disease were observed in several states of Brazil's Northeast region in July 2014, and state health authorities officially reported outbreaks in February 2015.^{10,11} On April 29, ZIKV was first identified from a similar outbreak in Bahia.¹² On October 22, the Secretary of Health of Pernambuco reported to the Ministry of Health (MoH) an unexpected increase in the prevalence of microcephaly, possibly related with ZIKV infection during pregnancy.¹¹

On November 11, 2015, the Brazilian MoH declared a Public Health Emergency of National Concern.¹³ Based on the evidence for a potential association of microcephaly and other neurological disorders with ZIKV infection provided by Brazil, France, United State of America and El Salvador, the World Health Organization (WHO) declared a Public Health Emergency of International Concern (PHEIC) on February 1, 2016.¹⁴ As of November 10, 2016, 58 countries and territories have reported ZIKV outbreaks from 2015 onwards, with 23 (41%) reporting 2,227 potentially

associated cases of microcephaly and/or central nervous system malformations. Of these cases, 2,106 (92.4%) have been reported by Brazil.¹⁵

Given the magnitude and extent of the ZIKV and microcephaly epidemics, this study aims to describe their courses in Brazil up to the first anniversary of the declaration of the Public Health Emergency of National Concern.

Methods

In this descriptive study, we used data collected from January 2015 to November 12, 2016 through the Brazilian National Notifiable Diseases Information System (Sistema de Informação de Agravos de Notificação – SINAN – see appendix materials) to obtain the number of suspected cases of dengue, chikungunya and ZIKV. In Brazil, notification of dengue fever and chikungunya fever has been mandatory since 1961 and 2011, respectively. ZIKV disease sentinel surveillance began in June 2015 in selected services in certain states, and extended to universal surveillance in February 2016.

In order to maximize inclusion of possible cases of ZIKV infection given the limited availability of confirmatory testing and the initial inability to test and report the virus, we created an expanded case definition which includes not only cases initially reported as suspected ZIKV infection, but also cases initially reported as suspected dengue or chikungunya fever but later discarded (being negative in RT-qPCR or Elisa tests, and/or not presenting clinical findings meeting the epidemiologic case criteria for these diseases).¹⁶ Analogous to the previous use of the term “dengue-like” illness or syndrome in situations of uncertain etiology,¹⁷ we have joined these cases with those of suspected ZIKV infection to compose the definition of “possible ZIKV infection”. For our analyses, we restricted possible ZIKV cases to those reported in pregnancy.

To estimate the monthly incidence rate of possible ZIKV infection per 10,000 pregnant women, we estimated the number of pregnant women for each month as the number of reported live births obtained from the Brazilian Live Birth Information System (Sistema de Informações sobre Nascidos Vivos – Sinasc), times 9 plus an additional 20% of live births times 1.5. This calculation assumes live births result from pregnancies lasting on average 9 months and that for every 100 live births, 20 pregnancies result in abortions which terminate, on average, 1.5 months after initial pre-natal health care.¹⁸

We identified cases of microcephaly through the Public Health Event Registry (Registro de Evento de Saúde Pública – RESP – see appendix materials), which was created and implemented in November 2015 during the emergency response for notification of cases of microcephaly and/or other congenital anomalies, as well as fetal loss, based on monitoring of pregnant women and their newborns.¹⁹ Additional data on these cases was obtained through linkage to Sinasc. We redefined all suspected cases reported through RESP in accordance with the WHO Rapid Advice Guideline of August 2016, which considers microcephaly as a head circumference ≥ 2 standard deviations below the mean for age and sex.²⁰ These suspected cases of infection-related microcephaly were later confirmed, discarded, or remain under investigation. Confirmation, based on diagnostic approaches available at the given time and location of their detection, was done either through neuroimaging techniques or laboratory tests (mother and/or newborn). Additionally, in a limited number of cases only clinical and epidemiological criteria were used. We considered as confirmed all microcephaly cases so stated in official notifications (1,708) plus any non-officially confirmed case with mention of brain calcifications in the reported diagnostic imaging summaries (242).²¹ We excluded cases of congenital anomalies or death without microcephaly.

Given that an important fraction of suspected cases of infection-related microcephaly remain under investigation at the closing of these analyses, we additionally estimated the number of future confirmations and added them to confirmed cases for graphical presentation of the outbreaks. To this end, we multiplied the number of cases still under investigation by the fraction of closed cases which had been confirmed in each region. Given that the characteristics of the Zika outbreaks varied over time, we determined this fraction for three different periods (from January to August 2015, September 2015 to April 2016, and May to September 2016).

We calculated the monthly risk of infection-related microcephaly as all confirmed cases, and separately as all confirmed plus estimated future cases, per 10,000 newborns.¹⁸ To provide a better understanding of the observed risk of microcephaly, we compared these risks with the average historical risk of microcephaly in Brazil (2/10,000 live births) as estimated by the Latin American Collaborative Study of Congenital Malformations (ECLAMC). ECLAMC defines microcephaly as a head circumference ≥ 3 SDs below the mean or ≥ 2 SDs below accompanied by neurologic abnormalities.²⁰ Monthly incidence of ZIKV infection in pregnancy and risk of confirmed infection-related microcephaly are presented graphically.

The spatial point distributions of possible Zika virus cases in pregnant women and of confirmed infection-related microcephaly cases were analyzed statistically to obtain the kernel density estimation, an interpolating and smoothing technique for generalizing point locations to detect high occurrences areas.²²

Data were analyzed with Data Tabulator for Windows (Tabulador de Dados do Windows - TabWin) version 4.1, Epi Info version 7.2, and QGIS version 2.16.

All analyses were conducted using anonymized data of the Brazilian national surveillance systems. No primary data were collected, and informed consent was not required.

Results

Cases of possible ZIKV infection in pregnant women

As seen in Figure 1, from January 1, 2015 to November 12, 2016, a total of 8,429,735 individual-level mandatory notifiable diseases were reported in Brazil, of which 5,146,796 (61%) were suspected urban arbovirus cases of dengue fever, chikungunya fever or ZIKV disease, 4,497,133 (87.4%) being cases of dengue fever. Though suspected cases of ZIKV infection or chikungunya fever increased in 2016, dengue fever still accounted for the great majority of total suspected urban arbovirus cases.

After removing epidemiologically confirmed cases of dengue and chikungunya fever, the remaining 1,673,272 notifications were considered possible cases of ZIKV infection over the period, most of them (78.8%) being initially suspected cases of dengue fever that were discarded following investigation. When considering only pregnant women, the fraction of these possible cases initially considered as ZIKV infection was considerably higher (62.1% vs 18.5%). From 2015 to 2016 the number of suspected cases of ZIKV infection increased notably in pregnant women.

Most cases were from the more populous Northeast and Southeast regions, but important dissemination was seen in the North and Centre-West. The frequencies of cases, so-defined, are provided by month in Appendix Tables 1 and 2.

Cases of infection-related microcephaly

Up to November 12, 2016, a total of 10,555 cases of microcephaly and/or other neurological disorders have been reported, 10,056 among newborns/infants. There

were 5,968 cases of microcephaly. Of these, 1,950 (32.7%) were confirmed as being infection-related. Of the remaining, 2,207 (37.0%) had an infection-related cause ruled out and 1,811 (30.3%) remained currently under investigation. Maternal age ranged from 13 to 45 (median of 25 years), most (81.5%) women were non-white. Rash was the most frequent symptom reported in pregnancy (891; 45.7%), with 598 (67.1%) occurrences during the 1st trimester. Only 542 (27.8%) pregnant women reported fever.

Table 1 presents the diagnostic means for the 1950 cases. RT-PCR or Elisa techniques identified Zika virus in maternal or offspring samples in 304 (15.6%). A STORCH agent was the basis for diagnostic confirmation in an additional 105 (5.4%) cases, most of them also presenting imaging abnormalities. Notification did not always provide detail as to which STORCH agent was investigated or found. Neuroimaging was the diagnostic means of confirmation of infection-related microcephaly in 1674 (85.9%) cases, and the only means in 1378 (70.7%). Most cases were diagnosed postpartum, and computed tomography was the test most frequently used. The term “brain calcifications” was registered in 848 (43.5%) cases.

Most of the infection-related microcephaly cases (1,487; 76.3%) were concentrated in the Northeast region. Most (1,649; 84.6%) occurred during the first microcephaly epidemic wave, between September 2015 to April 2016, with 1,373 (83.3%) of these being in the Northeast.

Temporal distribution of possible Zika virus infection in pregnant women and of confirmed infection-related microcephaly

The top panel of Figure 2 shows that the increase in confirmed infection-related microcephaly in the Northeast, which began in August 2015, was preceded by a rise in the incidence of possible cases of ZIKV approximately six months earlier. The

maximal frequency of notified microcephaly reached 49.8 cases/10,000 newborns in November 2015, a peak which is 24 times higher than the historical average occurrence of microcephaly in Brazil (2/10,000 newborns). This wave of cases continued until April 2016. A new and considerably larger wave of ZIKV infection in pregnancy was notified from November 2015 to August 2016. However, up to November 2016 and even considering estimated cases yet to be confirmed, only a small increase in microcephaly has been noted in this region, with risks since May 2016 close to the historical average.

In the other regions (remaining panels of Figure 2), we also observed two waves of ZIKV infection occurring from March to July 2015 and from late 2015 to August 2016. The Centre-West presented the highest incidence of notified possible cases of ZIKV infection (74/10,000 pregnant women) in February 2016, during the second wave. Regarding confirmed infection-related microcephaly, much smaller increases were notified outside of the Northeast following the first wave of ZIKV outbreaks. Following the second wave, and considering also estimated cases yet to be confirmed, we observed relatively small monthly peaks, ranging from 5.5 (Southeast) to 14.5/10,000 newborns (Centre-West). No increase was observed in the South at any time. The timing and notified size of the epidemics for the whole country is provided in the appendix figure.

Exploratory spatial data analysis

Kernel density estimation analysis based on the distribution of possible ZIKV cases in pregnancy at the municipal level demonstrates a large cluster of cases in the Northeast region, mainly in Bahia state, the first to adopt universal mandatory notification, in 2015. In 2016, the epidemic extended to other areas of the Northeast and Southeast (Figure 3). In both years, ZIKV presented most extensive clustering in

the Northeast, with accompanying frequent hotspots in the Southeast extending to the Centre-West and to the border state of the South region.

Regarding confirmed infection-related microcephaly (Figure 4), cases following the first ZIKV wave were noted predominantly in the Northeast, although with some hotspots were present in the Centre-West and Southeast regions. No major clusters were observed following the second ZIKV wave so far, although some hotspots were seen in the Northeast and Southeast.

Discussion

Coinciding with the first anniversary of the National Emergency Declaration of November 11, 2015, this is the first comprehensive description of the dual ZIKV infection and microcephaly epidemics observed in Brazil from early 2015 up to November 12, 2016. In the Northeast, a marked increase in the occurrence of infection-related microcephaly was observed following the first wave of possible Zika virus infection while in the North, Centre-West and Southeast only minor increases in the occurrence of microcephaly were observed. Although a second wave of Zika virus infection in pregnancy has been well documented in all regions of Brazil, no increase in confirmed infection-related microcephaly has yet been observed, except for a small rise in the Centre-West. However, considering also estimated additional confirmations of suspected cases still under investigation, we can expect monthly peaks of infection-related microcephaly ranging from 5.5 to 14.5 cases per 10,000 newborns in Southeast, North and Centre-West regions, but no peak in the Northeast and in the South.

The two ZIKV waves were noted during the season of high rainfall and humidity, which offers conditions favorable for mosquito breeding and consequently a greater mass of vectors for ZIKV, as well as for dengue and other arboviruses.²³ It is

still too early to predict how the outbreaks of ZIKV will unfold in the coming months and years in Brazil. Considerable areas of Brazil have yet to experience an outbreak. Data from countries previously suffering major outbreaks suggest that this virus spreads rapidly in communities once introduced, but disappears after the major outbreaks.²⁴

The epidemic rise in infection-related microcephaly observed 5 to 8 months after the ZIKV epidemic corroborates the causal link between ZIKV and microcephaly. However, the marked variation in the frequency of infection-related microcephaly across regions and time is puzzling. The Northeast was the only region reaching a monthly peak (48/10,000 newborns) higher than what the WHO considers to be the endemic range of microcephaly (0-5 to 20 cases per 10,000 live births).²⁰ The remaining regions reached monthly peaks within this range, but only in 2016 did the North, Centre-West and Southeast regions present monthly peaks which surpass the average historical risk of 2/10,000 livebirths.²⁵ Perhaps of even greater surprise, a second epidemic rise of microcephaly following the second wave of ZIKV infection in the Northeast has been minimal. This new scenario in the Northeast and that of considerably lower peaks in the three other regions is consistent with the ongoing experience now reported in many other countries.^{24,26}

Thus, although our findings, together with the weight of the literature, support the hypothesis that ZIKV infection during pregnancy causes microcephaly, we do not know the reasons for the wide range of monthly peaks of microcephaly over time and region following Zika outbreaks.²⁷ Possible explanations include the intensity of the ZIKV outbreak, the presence of co-factors, intentionally increased pregnancy termination, and public health actions implemented to decrease exposure to the mosquito by pregnant women. Although it is too early to expect a decrease in the number of live births in consequence of concern about risk of microcephaly, we

observed no such decrease up to September 2016, the last month for which reasonably complete data are available.

In this regard, limitations to our surveillance-based analyses need to be considered. First, to be inclusive, the incidence of Zika virus infection in pregnancy was assessed here as “possible cases of ZIKV infection”, given the limitations of current diagnostic methods available for use during outbreaks. Yet, we believe rates are still greatly underestimated, especially during the first epidemic wave, as our surveillance data require patient contact with health professionals for notification, which is likely to have occurred in only a fraction of total cases. Additionally, rates are likely biased, with greater reporting following the declaration of the emergency. Thus, our possible Zika virus infection data serve more to indicate the presence of the yearly epidemics and their shape over time than their magnitude. Second, “infection-related microcephaly” was used as a proxy to Zika virus microcephaly, since the etiologic agent in most cases could not be determined. To be inclusive again, we also considered cases not confirmed during the surveillance but whose diagnostic image summaries contained a mention of brain calcification. In this regard, though only 409 (21%) cases had a laboratory determination of an infectious agent, 848 (43.5%) had brain calcifications, thus strengthening the probability the microcephaly was indeed infection related. Third, that a significant proportion of cases suspected of congenital syndrome/microcephaly are still under investigation, makes estimates less reliable.

Despite these limitations, this report is the most comprehensive analysis to date of the 2015-16 dual epidemics, expressed in a vast country with territories spreading from the Tropics to the Southern Temperate Zone, thus allowing important reflections in terms of nature and scope of this emergent public health problem. However, the question of what has caused the apparent large difference in risk of

microcephaly following the initial outbreak in the Northeast of Brazil vs. that following subsequent outbreaks in Brazil and elsewhere must await results of future research, including the many cohort and case-control studies which are now ongoing or soon to start, and additional bench research. Moreover, although the results of our microcephaly analyses suggest that the burden of the ZIKV epidemic may be less than originally feared, we cannot rule out the possibility of a major disease burden resulting from additional but less evident congenital anomalies due to ZIKV infection during pregnancy.²⁸

In conclusion, based on cases of possible Zika virus infection in pregnant women and of confirmed infection-related microcephaly notified during two distinct waves of the vast Zika virus epidemic that spread across Brazil in 2015-16, we found a striking increase in the ensuing risk of microcephaly only in the Northeast region and only following the first wave. Smaller peaks were observed in three of the four other regions following both waves. Reasons for these major differences in the apparent risk of complications of Zika virus infection over time and space remain to be elucidated.

Contributors

All authors participated in all phases of the study, interpreted the data, revised the manuscript critically, approved the final version and agree to be accountable for all aspects of the work.

Declaration of interests

We declare no competing interests.

Acknowledgements

We wish to thank the health professionals who notified and investigated their cases and thus contributed to strengthening the Brazilian National Health System (SUS) at local, regional and national levels, as well as the General Coordination of the National Dengue Control Program, the General Coordination of Surveillance and Response, and General Coordination of Public Health Laboratories of the Brazilian Ministry of Health, and the Pan American Health Organization in Brazil. This study was supported by the Ministry of Health of Brazil.

Figure Legends

Figure 1. Possible cases of Zika virus infection during pregnancy based on mandatory notification of suspected cases of dengue, chikungunya and Zika virus through the National Disease Notification System (SINAN), Brazil, January 1, 2015- November 12, 2016.

Figure 2. Monthly incidence of possible Zika virus infection (/10.000 pregnant women) and monthly frequency of confirmed infection-related microcephaly (/10.000 newborns). Brazil, 2015 and 2016.

Figure 3. Kernel density estimates of the distribution of possible Zika virus infections in pregnant women. Brazil. 2015.

Figure 4. Kernel density estimates of the distribution of confirmed infection-related microcephaly following the two waves of Zika virus outbreaks. Brazil. 2015-2016.

References

- 1 Musso D, Gubler DJ. Zika virus. *Clinical Microbiology Reviews* 2016; **29**: 487–524.
- 2 Wikan N, Smith DR. Zika virus: History of a newly emerging arbovirus. *The Lancet Infectious Diseases* 2016; **16**: e119–26.
- 3 Paixão ES, Barreto F, da Glória Teixeira M, da Conceição N Costa M, Rodrigues LC. History, Epidemiology, and Clinical Manifestations of Zika: A Systematic Review. *American journal of public health* 2016; **106**: 606—612.
- 4 Maurice J. The Zika virus public health emergency: 6 months on. *The Lancet* 2016; **388**: 449–50.
- 5 Mo Y, Alferez Salada BM, Tambyah PA. Zika virus-a review for clinicians. *British Medical Bulletin* 2016; : 1–12.
- 6 van der Linden V, Filho ELR, Lins OG, *et al.* Congenital Zika syndrome with arthrogryposis: retrospective case series study. *BMJ (Clinical research ed)* 2016; **354**: i3899.
- 7 Rodriguez-Morales AJ, Bandeira AC, Franco-Paredes C. The expanding spectrum of modes of transmission of Zika virus: a global concern. *Annals of clinical microbiology and antimicrobials* 2016; **15**: 13.
- 8 Faria NR, Azevedo R do S da S, Kraemer MUG, *et al.* Zika virus in the Americas: Early epidemiological and genetic findings. *Science* 2016; **352**: 345–9.
- 9 Lednicky J, Beau De Rochars VM, El Badry M, *et al.* Zika Virus Outbreak in Haiti in 2014: Molecular and Clinical Data. *PLoS neglected tropical diseases* 2016; **10**: e0004687.
- 10 Paixão ES, Barreto F, Da Glória Teixeira M, Da Conceição N Costa M, Rodrigues LC. History, epidemiology, and clinical manifestations of Zika: A

- systematic review. *American Journal of Public Health* 2016; **106**: 606–12.
- 11 Heukelbach J, Alencar CH, Kelvin AA, de Oliveira WK, de Góes Cavalcanti LP. Zika virus outbreak in Brazil. *Journal of Infection in Developing Countries* 2016; **10**: 116–20.
 - 12 Campos G, Bandeira A, Sardi S. Zika Virus Outbreak, Bahia Brazil. *Emerging Infectious Diseases* 2015; **21**: 1881.
 - 13 BRASIL. Portaria nº 1.813, de 11 de novembro de 2015 - Declara Emergência em Saúde Pública de importância Nacional (ESPIN) por alteração do padrão de ocorrência de microcefalias no Brasil. Brasília, Brasil, 2016 <http://pesquisa.in.gov.br/imprensa/jsp/visualiza/index.jsp?jornal=1&pagina=51&data=12/11/2015> (accessed Nov 1, 2016).
 - 14 Pan American Health Organization. Guidelines for surveillance of Zika virus disease and its complications. Washington, D.C, 2016 <http://iris.paho.org/xmlui/handle/123456789/28405>.
 - 15 World Health Organization. WHO Situation Report - Zika virus, Microcephaly and Guillain-Barré Syndrome - 01/12/2016. Geneva, 2016 <http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/251811/1/zikasitrep1Dec2016-eng.pdf?ua=1> (accessed Dec 3, 2016).
 - 16 BRASIL. Guia de Vigilância em Saúde. Brasília/Brasil: Editora do Ministério da Saúde, 2016 <http://portalsaude.saude.gov.br/images/pdf/2016/setembro/22/GVS-online.pdf> (accessed Oct 31, 2016).
 - 17 BRASIL. Website of Ministry of Health. National Plan, Protocols and Guidelines to Preventing and combating Dengue, Chikungunya and Zika vírus. 2016. <http://combateaedes.saude.gov.br/en/> (accessed Oct 31, 2016).

- 18 BRASIL. Portal do Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde (DataSUS). Informações de Saúde (TABNET) - Estatísticas vitais e Demográficas e Socioeconômicas. 2016. <http://www2.datasus.gov.br/DATASUS/index.php?area=02> (accessed Oct 31, 2016).
- 19 BRASIL. Portal da Secretaria de Vigilância em Saúde do Ministério da Saúde. Informações sobre o Sinan (Sistema de Informação de Agravos de Notificação) e RESP (Registro de Eventos de Saúde Pública). 2016. <http://portalsinan.saude.gov.br/> (accessed Oct 31, 2016).
- 20 World Health Organization. Rapid Advice Guideline (30/08/2015) - Screening, assessment and management of neonates and infants with complications associated with Zika virus exposure in utero. Geneva, Switzerland, 2016 <http://www.who.int/csr/resources/publications/zika/assessment-infants/en/> (accessed Oct 31, 2016).
- 21 Moore CA, Staples JE, Dobyys WB, *et al.* Characterizing the Pattern of Anomalies in Congenital Zika Syndrome for Pediatric Clinicians. *JAMA Pediatrics* 2016; **374**: 1552–63.
- 22 Bithell JF. An application of density estimation to geographical epidemiology. *Statistics in Medicine* 1990; **9**: 691–701.
- 23 Teixeira MG, Siqueira JB, Ferreira GLC, *et al.* Epidemiological Trends of Dengue Disease in Brazil (2000–2010): A Systematic Literature Search and Analysis. *PLoS Neglected Tropical Diseases* 2013; **7**: e2520.
- 24 World Health Organization. Website - Emergencies of Zika virus. The history of Zika Virus. 2016. <http://www.who.int/emergencies/zika-virus/history/en/> (accessed July 10, 2016).

- 25 Butler D. Zika virus: Brazil's surge in small-headed babies questioned by report. *Nature* 2016; **530**: 13–4.
- 26 Cuevas EL, Tong VT, Rozo N, *et al.* Preliminary Report of Microcephaly Potentially Associated with Zika Virus Infection During Pregnancy — Colombia, January–November 2016. *MMWR Morbidity and Mortality Weekly Report* 2016; **65**: 1409–13.
- 27 de Araújo TVB, Rodrigues LC, de Alencar Ximenes RA, *et al.* Association between Zika virus infection and microcephaly in Brazil, January to May, 2016: preliminary report of a case-control study. *The Lancet Infectious Diseases* 2016; **0**: 887–97.
- 28 Brasil P, Pereira JPJ, Raja Gabaglia C, *et al.* Zika Virus Infection in Pregnant Women in Rio de Janeiro - Preliminary Report. *The New England journal of medicine* 2016; : [Epub ahead of print].

Tables and Figures

Table 1. Confirmed cases of infection-related microcephaly (n = 1,950) by region: means of diagnostic confirmation and occurrence during the first epidemic wave of microcephaly (September 2015 – April 2016).

Characteristic	Region										Brazil	
	Northeast		Centre-West		Southeast		North		South		n	%
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%		
Cases of infection-related microcephaly confirmed												
By laboratory determination (Zika virus*)	242	16.3	21	21.2	28	10.4	11	15.5	2	8.7	304	15.6
Laboratory only – Zika virus	35	2.4	6	6.1	13	4.8	6	8.5	--	--	60	3.1
Laboratory only - STORCH†+Zika	8	0.5	1	1.0	1	0.4	1	1.4	--	--	11	0.6
Imaging and Laboratory - Zika virus	194	13.0	12	12.1	11	4.1	4	5.6	1	4.3	222	11.4
Imaging and Laboratory - STORCH+Zika	5	0.3	2	2.0	3	1.1	--	--	1	4.3	11	0.6
By laboratory determination (non-Zika virus)	33	2.2	13	13.1	37	13.7	8	11.3	14	60.9	105	5.4
Laboratory only - STORCH	8	0.5	4	4.0	22	8.1	1	1.4	7	30.4	42	2.2
Imaging and Laboratory - STORCH	25	1.7	9	9.1	15	5.6	7	9.9	7	30.4	63	3.2
By means other than laboratory determination												
Imaging	1,074	72.2	63	63.6	186	68.9	48	67.6	7	30.4	1,378	70.7
Clinical/epidemiological only	138	9.3	2	2.0	19	7.0	4	5.6	--	--	163	8.4
Infection-related microcephaly cases during the first microcephaly wave (September 2015 to April 2016)												
Total cases during this period	1,373	92.3	53	53.5	175	64.8	38	53.5	10	43.5	1,649	84.6
TOTAL CONFIRMED INFECTION-RELATED MICROCEPHALY	1,487	100	99	100	270	100	71	100	23	100	1,950	100

*Zika virus laboratory detection was not available to support notification in many cases.

† STORCH=Infectious agents known to cause congenital infection: mainly syphilis, toxoplasmosis, cytomegalovirus and *herpes simplex*; testing for these multiple agents was not always performed; rubella and measles are not endemic in Brazil.

Source: RESP – 12/11/2016

Figure 1. Possible cases of Zika virus infection during pregnancy based on mandatory notification of suspected cases of dengue, chikungunya and Zika virus through the National Disease Notification System (SINAN), Brazil, January 1, 2015- November 12, 2016.

All mandatory notifiable diseases, January/2015 - November/2016											
8,429,735											
↓											
All suspected urban arbovirus cases											
5,146,796											
Dengue fever			Chikungunya fever				Zika virus infection				
4,497,133 (87.4%)			339,880 (6.6%)				309,783 (6.0%)				
2015		2016	2015		2016		2015		2016		
2,400,032		2,097,101	52,717		287,163		56,205		253,578		
↓											
Possible cases of Zika virus infection											
1,673,272											
Not-dengue fever*			Not-chikungunya fever*				Zika virus infection				
1,318,593 (78.8%)			44,896 (2.7%)				309,783 (18.5%)				
2015		2016	2015		2016		2015		2016		
697,461		621,132	13,686		31,210		56,205		253,578		
↓											
Possible cases of Zika virus infection during pregnancy											
41,473											
Not-dengue fever*			Not-chikungunya fever*				Zika virus infection				
14,069 (33.9%)			1,633 (3.9%)				25,771 (62.1%)				
2015		2016	2015		2016		2015		2016		
4,552		9,517	270		1,363		2,576		23,195		
↓											
Possible cases of Zika virus infection during pregnancy by region											
Northeast		Southeast			Centre-West		North		South		
11,134 (26.8%)		18,487 (44.6%)			5,261 (12.7%)		4,564 (11.0%)		11,134 (26.8%)		
2015		2016	2015	2016		2015	2016	2015	2016	2015	2016
2,060		9,074	3,598	14,889		914	4,347	360	4,204	2,060	9,074

*Cases originally suspected as dengue and chikungunya fever with negative laboratory findings or not meeting protocol definition

Source: SINAN – all 2015 and 2016 up to 12/11/2016

Figure 2. Monthly incidence of possible Zika virus infection (/10.000 pregnant women) and monthly frequency of confirmed infection-related microcephaly (/10.000 newborns). Brazilian regions, 2015 and 2016.

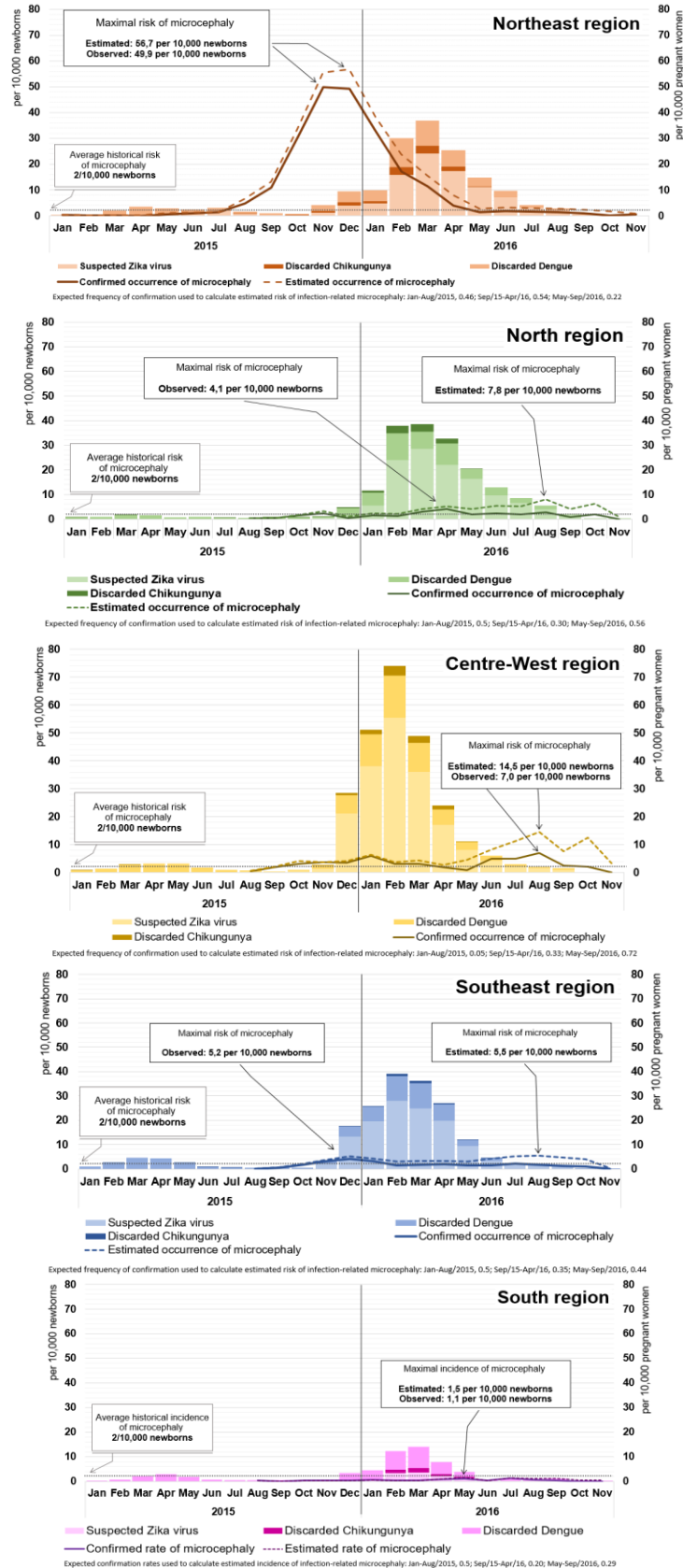


Figure 3. density the distribution Zika virus pregnant Brazil. 2015.

Kernel estimates of of possible infections in women.

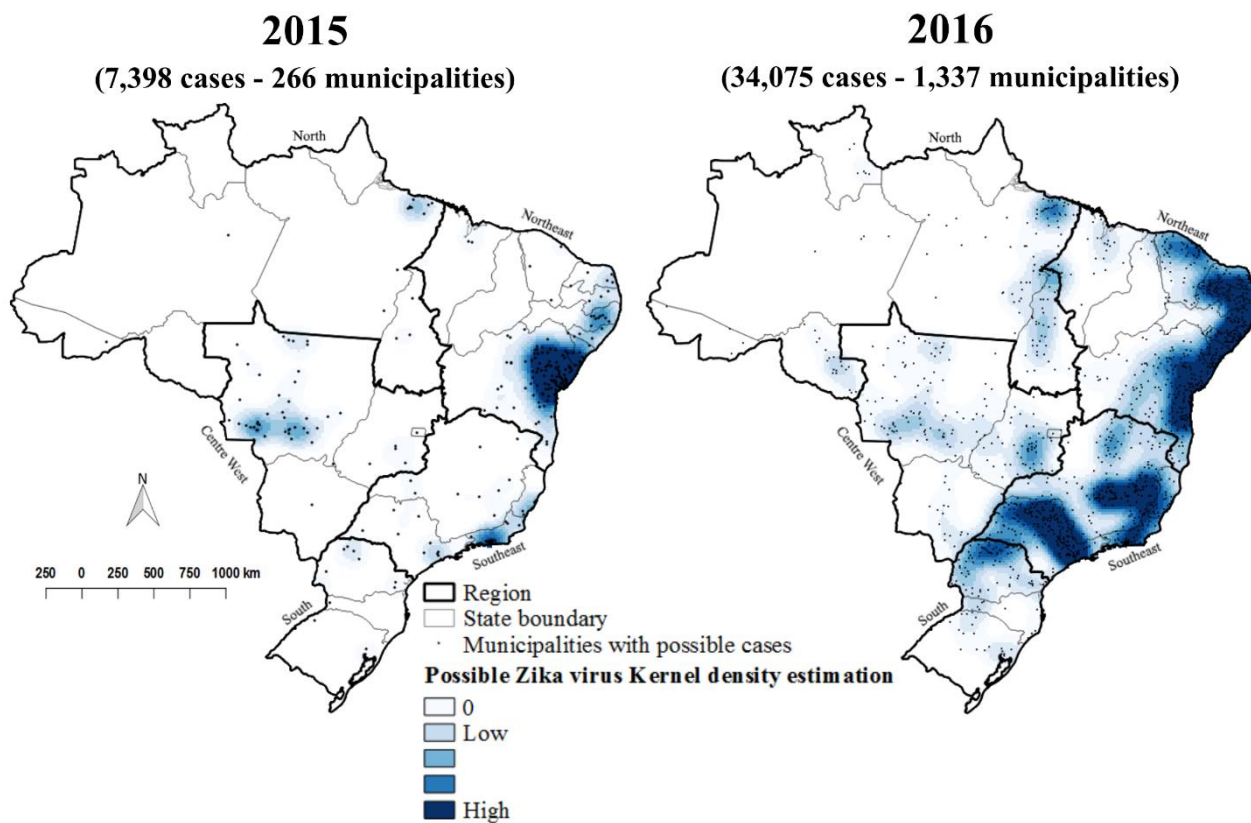
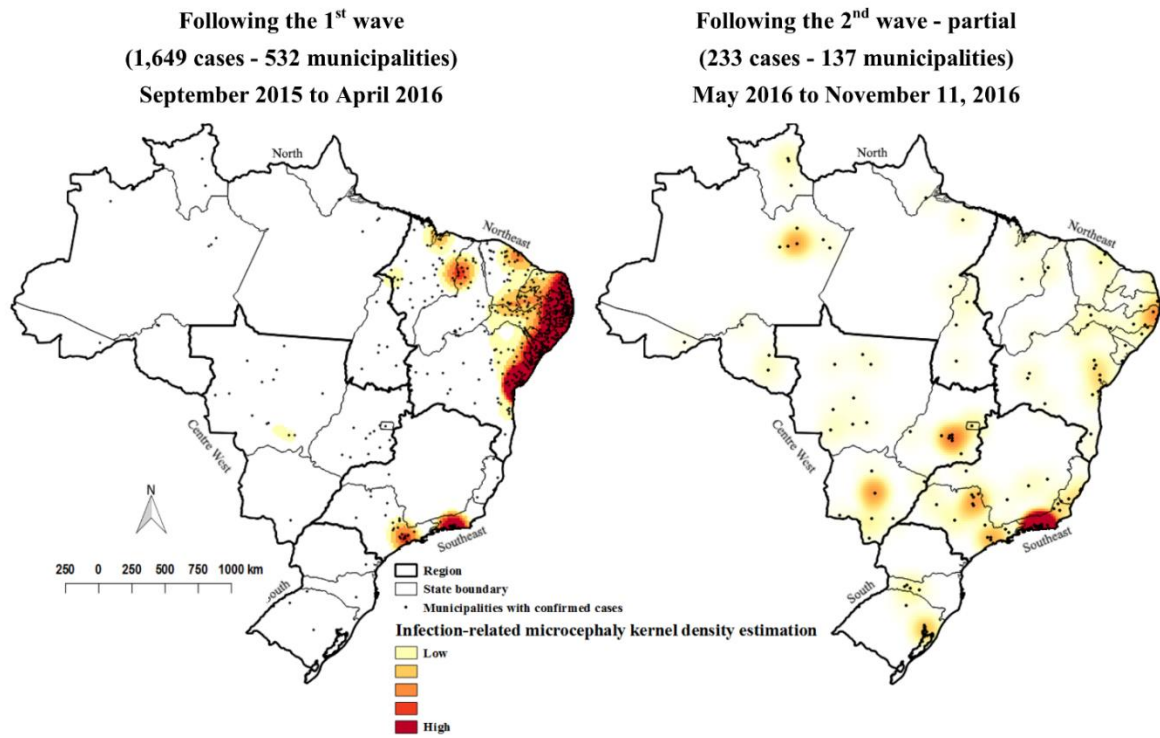


Figure 4. Kernel density estimates of the distribution of confirmed infection-related microcephaly following the two waves of Zika virus outbreaks. Brazil. 2015-2016.



8. CONCLUSÕES E CONSIDERAÇÕES FINAIS

A presente tese de doutorado caracterizou a resposta brasileira à Emergência de Saúde Pública de Importância Nacional e Internacional, em decorrência do aumento da prevalência de microcefalia e/ou outras alterações do sistema nervoso central, na região nordeste do Brasil. O trabalho foi organizado a partir da revisão integral da literatura sobre ZIKAV, de 1952 até 31 de outubro de 2016. Os artigos elaborados com base na revisão da literatura e na análise dos dados do Sistema de Informação de Agravos de Notificação e Registro de Eventos de Saúde Pública, são os primeiros a abordar a resposta institucional de modo amplo e também é o primeiro a avaliar regionalmente a situação epidemiológica das microcefalias no período de dois anos.

Desde novembro de 2015, a sociedade científica estuda a relação causal entre a infecção pelo ZIKAV e as anomalias congênitas. Esse tema permeou todos os debates científicos desse o momento em que o Ministério da Saúde do Brasil tomou a decisão de reconhecer que havia uma relação entre a infecção pelo ZIKAV e a microcefalia. Essa decisão foi adotada com base em poucos estudos descritivos de campo e a observação de relação espaço-temporal. Em maio de 2016, quando Rasmussen AS et al. publicou o artigo “Zika Virus and Birth Defects - Reviewing the Evidence for Causality”, a comunidade científica e sociedade passaram a assumir que havia uma relação causal estabelecida. No entanto, essa cadeia ainda não está devidamente descrita, apesar do reconhecimento de que o ZIKAV seja uma causa necessária para a manifestação de um determinado padrão de anomalia congênita, caracterizada principalmente pela desproporção craniofacial e calcificações subcorticais, ainda assim não é possível afirmar que seja causa suficiente, sendo

necessário ampliar os estudos e pesquisas sobre esse vírus e suas consequências, em todas as áreas do conhecimento, desde métodos moleculares até estudos cognitivos.

Apesar das limitações, o trabalho dos autores utilizando os critérios de Shepard e Hill para discutir a relação causal entre a infecção e as alterações congênitas foi fundamental para o estabelecimento de parâmetros para reflexão e debate, uma vez que a constatação da causalidade depende de fatores que são influenciados também pelo conhecimento da história natural dessa nova doença. Portanto, com base na revisão bibliográfica da tese, observa-se que revisitando os dois instrumentos, algumas lacunas já podem ser atualizadas, como demonstrado nas Tabelas 1 e 2. Essa revisão deve ser complementada com as pesquisas básicas, pesquisas no âmbito molecular e também espacial.

Tabela 1. Critérios de Shepard para avaliação da relação entre a infecção por vírus Zika e microcefalia e outras anomalias cerebrais (atualização)

ID	CRITÉRIO	EVIDÊNCIA	CUMPRE
1	Exposição ao zika momentos críticos durante o desenvolvimento pré-natal	Zika confirmada e observação de calcificações cerebrais ao final do 1º trimestre ou início do 2º	Sim
2	Achados consistentes em ≥ 2 estudos robustos	Atualmente há 26 estudos publicados	Sim
3	Características clínicas e anomalias específicas	Anomalias cerebrais graves, pele do couro cabeludo redundante, achados oculares, artrogripose e pé torto	Sim
4	Exposição ambiental rara associada a defeitos raros	Histórico em gestantes expostas em viagens gerando casos; média de microcefalia no Brasil 2/10.000 (pico em Pernambuco foi de 48/10.000)	Sim
5	Teratogênese em modelo animal	Lesões cerebrais em primatas não-humanos (junho)	Sim
6	Associação deve fazer sentido biológico	Os achados são similares a outros teratógenos virais (ex.: rubéola, citomegalovírus etc); Desde 1952 há evidências de neurotropismo do vírus; várias evidências de que o vírus afeta as células progenitoras cerebrais	Sim
7	Prova em um sistema experimental de que o agente atua em um estado inalterado	Não se aplica aos agentes infecciosos	NA

Tabela 2. Critérios de Hill para avaliação da relação entre a infecção por vírus Zika e microcefalia e outras anomalias cerebrais (atualização)

ID	CRITÉRIO	EVIDÊNCIA	CUMPRE
1	Força da associação	Estudos demonstram forte associação entre a infecção e microcefalia	Sim
2	Consistência	Vários estudos realizados em outras regiões apresentam achados compatíveis	Sim
3	Especificidade	Existem outras causas de microcefalia, no entanto parece que algumas características fenotípicas são específicas	Sim
4	Temporalidade	Exantema na gestação e surtos de Zika antecederam a observação de casos de SCZ	Sim
5	Gradiente biológico	Não se aplica	NA
	Plausibilidade	Achados similares a outras doenças, evidência de que o vírus afeta células progenitoras cerebrais	Sim
6	Coerência	Observado em macaco e evidência de que mata ou altera o desenvolvimento da células cerebrais	Sim
7	Experimento	Observado em macaco	Sim
8	Analogia	Não há evidência de defeitos congênitos por outros Flavivírus. No entanto os vírus Wesselbron e Encefalite Japonesa podem causar óbito fetal e anomalias em animais.	Sim

Além dos artigos que resultaram do trabalho de revisão e análise dos dados, desde o primeiro semestre de 2015, foram realizadas atividades que complementam o esforço de elaboração da tese, incluindo a produção de artigos científicos, boletins, informes, manuais e protocolos nacionais e internacionais, destacando as principais publicações.

A primeira produção relacionada à epidemia pelo ZIKAV no Brasil, foi publicada no Boletim Epidemiológico, nº 26/2015 denominado “Febre pelo vírus Zika: uma revisão narrativa sobre a doença”(1).

Nos meses seguintes, com a emergência de casos de microcefalia, foi publicado na revista MMWR, janeiro de 2016, o artigo “Increase in Reported Prevalence of Microcephaly in Infants Born to Women Living in Areas with Confirmed Zika Virus Transmission During the First Trimester of Pregnancy - Brazil, 2015”, sendo a primeira publicação brasileira referente à situação epidemiológica, demonstrando para a comunidade científica internacional, o perfil espacial e regional dos casos até aquele momento (2).

Em fevereiro, foi publicado artigo “Notes from the Field: Evidence of Zika Virus Infection in Brain and Placental Tissues from Two Congenitally Infected Newborns and Two Fetal Losses — Brazil, 2015”, em colaboração com o Centro de Prevenção e Controle de Doenças (CDC) dos Estados Unidos da América, registrando os achados em tecidos de dois recém-nascidos que evoluíram para óbito dentro das primeiras 24 horas e de dois óbitos fetais. Este artigo subsidiou o Presidente Americano na aprovação de recursos para a resposta ao ZIKAV, no início da epidemia (3).

Em abril, em decorrência dos questionamentos referentes ao ponto de corte do perímetro cefálico, foi publicado o artigo “Microcephaly in Pernambuco State, Brazil: epidemiological characteristics and evaluation of the diagnostic accuracy of cutoff points for reporting suspected cases” na revista Cadernos de Saúde Pública (4).

Diante das dúvidas referentes ao momento da introdução do vírus nas Américas, em abril, foi publicado na Revista Science, o artigo “Zika virus in the Americas: Early epidemiological and genetic findings”, em parceria com instituições de pesquisas nacionais e internacionais. Nesse artigo, adotou-se a metodologia molecular para estimar as alterações genéticas que o vírus sofreu e estimar o momento da introdução. Os resultados indicaram que o vírus deve ter sido introduzido no Brasil entre 2013 e 2014 (5).

Em junho, com base nos dados do Registro de Eventos de Saúde Pública e em parceria com os Professores Cesar Víctora e Lavinia Faccini, foi publicado o artigo “Congenital Zika virus syndrome in Brazil: A case series of the first 1501 livebirths with complete investigation”, apresentando os resultados dos casos de microcefalia de modo padronizado para toda a série histórica. Este estudo reforçou a evidência causal da infecção pelo ZIKAV na gestação e auxiliou a atualização das definições de caso para notificação (6). No mesmo mês, outro estudo foi publicado apresentando a

análise dos casos do Estado de Pernambuco “Microcephaly in infants, Pernambuco state, Brazil, 2015” e do artigo em português “Características dos primeiros casos de microcefalia possivelmente relacionados ao vírus Zika notificados na Região Metropolitana de Recife, Pernambuco” resultado da orientação dos trabalhos de investigação dos técnicos do EpiSUS (4,7).

Em agosto, em parceria com a Organização Pan-Americana de Saúde, foi publicado o artigo “Zika Virus and the Guillain–Barré Syndrome — Case Series from Seven Countries”, num comparativo do perfil epidemiológico do Brasil com outros países, referente à Síndrome de Guillain-Barré em decorrência da infecção pelo ZIKAV (8).

Os dados avaliados neste estudo demonstram que as ações adotadas pelo Ministério da Saúde do Brasil, mesmo sem evidências robustas que sustentassem a relação causal entre a infecção pelo ZIKAV e a manifestação da síndrome congênita, foram oportunas e resultaram na mobilização nacional e internacional que impulsionou a pesquisa e desenvolvimento em todas as áreas do conhecimento relacionadas.

Avaliando a resposta nessa primeira fase da epidemia, observou-se que os sistemas eletrônicos de notificação não possuem oportunidade adequada para identificar a alteração do padrão epidemiológico, por não dispor de instrumentos flexíveis capazes de ajustar-se às necessidades de novas doenças.

A adoção de técnicas de vigilância baseada em eventos, com monitoramento de rumores em redes sociais e na imprensa eletrônica foi fator fundamental para antecipar a ocorrência de novas regiões afetadas, permitindo o início de investigação nos Estados de Alagoas, Ceará e Tocantins que ainda não tinham identificado casos. Esse instrumento deve ser fortalecido e aprimorado.

O ZIKAV ainda é um agente etiológico pouco conhecido e nesse curto período de dois anos, concluiu-se que esse agente pode desencadear um espectro clínico que varia de infecções inaparente, casos graves com teratogênese e até mesmo evoluir para o óbito. Ou seja, a Síndrome Congênita associada à infecção pelo vírus Zika não explica totalmente essa relação de causa e efeito. Recentemente passou-se a considerar também a Síndrome Adquirida nos primeiros dias e meses de vida. Será que situações dessa natureza também não poderão ocasionar danos ao cérebro que influencie o desenvolvimento cognitivo ou até mesmo estrutural? Deste modo, faz-se necessário o investimento na pesquisa básica, nos estudos observacionais em todas as áreas do conhecimento, como também no desenvolvimento de vacinas e medicamentos, bem como na atualização dos protocolos e procedimentos relacionados ao planejamento familiar, pré-natal, puericultura, na assistência. Por outro lado, no âmbito da vigilância em saúde, é necessário aprimorar os mecanismos de vigilância e controle de vetores, estruturar uma vigilância integrada de todas as arboviroses, visando otimizar recursos e ampliar a capacidade de detecção da alteração do padrão epidemiológico. Para isso, é necessário que o Sistema de Informação de Agravos de Notificação (Sinan) seja aprimorado e tenha interoperabilidade com outros sistemas de informação, como o e-SUS da Atenção Básica, Sistema Gerenciador de Ambiente Laboratorial (GAL), preferencialmente. Estudos de coorte de base populacionais podem preencher algumas lacunas importantes e contribuir para essa evolução. Para isso é fundamental investimentos públicos e privados de modo coordenado e integrado, em um esforço multilateral internacional.

9. ANEXO

Versão pré-publicação para Avaliação final e publicação online em 21 de junho de 2017 na revista The Lancet. Artigo 2 – “Infection-related microcephaly after the 2015 and 2016 Zika virus outbreaks in Brazil: a surveillance-based analysis”.