

Vírus Zika:

Modelagem da Microcefalia no Rio de Janeiro

Ana Carolina W. G. de Barros Kaline G. Santos

13 de dezembro de 2016

Resumo

O Brasil tem enfrentado uma epidemia sem precedentes. A recente emergência do vírus Zika no Brasil e sua associação com os crescentes casos de microcefalia vem ocasionando uma grande preocupação, principalmente em mulheres grávidas. A situação é tão crítica que, em Fevereiro de 2016, a OMS declarou uma emergência de saúde pública de importância internacional ¹. Segundo o Ministério da Saúde, desde o início das investigações em Outubro de 2015 até 19 de Novembro de 2016 foram confirmados 2.189 casos de microcefalia no Brasil, abrangendo todas as regiões, sendo 155 deles no Rio de Janeiro. Propomos um modelo matemático adaptado de um modelo epidêmico do tipo SEIR na tentativa de explicar a dinâmica da transmissão vertical do vírus e dessa forma, prever os casos de microcefalia no estado.

Palavras-Chave: Epidemia; Vírus Zika; Microcefalia; Transmissão Vertical; Modelagem Matemática

¹Em 18 de Novembro de 2016, a OMS rebaixou o status da epidemia: "O vírus zika continua sendo um problema muito importante (...) mas já não é uma emergência de saúde pública em nível mundial". Contudo, o Ministério da Saúde do Brasil continuará tratando o vírus como uma emergência sanitária de importância nacional.

INTRODUÇÃO

Em 2015, a circulação do vírus Zika (ZIKV) foi detectada pela primeira vez no Brasil [1]. Em Outubro de 2015, foi relatado um crescente aumento de casos de recém-nascidos com microcefalia em Pernambuco. Em Novembro, após a confirmação da presença do ZIKV no líquido amniótico de mulheres grávidas no estado da Paraíba, a associação entre a infecção pelo vírus e a microcefalia foi confirmada pela Fiocruz [2]. Desde então, o país vem enfrentando uma emergência de saúde pública devido ao crescente aumento de casos de recém-nascidos com microcefalia, principalmente no Nordeste do Brasil.

Segundo o Boletim Epidemiológico emitido pelo Ministério da Saúde, até Setembro de 2016, o Rio de Janeiro é o segundo estado com maior incidência de infecção pelo vírus, com 363,6 casos por 100 mil habitantes. Se considerarmos em termos absolutos, o estado fica em primeiro lugar com 60.176 casos [3].

Como o ZIKV compartilha o mesmo vetor de transmissão que o vírus Dengue (DENV), o *Aedes Aegypti*, esse vírus pode se estabelecer em qualquer região onde a Dengue está presente [4]. Sendo assim, se considerarmos a ampla difusão dessa espécie no Brasil e a grande dificuldade que temos no controle de sua população por ser um vetor extremamente adaptado aos ambientes urbanos, espera-se que os casos de ZIKV continuem a aumentar.

A partir desse panorama, julgamos pertinente modelar os casos de microcefalia causados pela infecção do ZIKV durante a gravidez. O objetivo do modelo proposto é descrever a dinâmica de incidência da população do Rio de Janeiro de mulheres grávidas infectadas pelo ZIKV que apresentam microcefalia fetal induzida por esse vírus.

REVISÃO DE LITERATURA

O vírus Zika é originado da Floresta de Zika, em Uganda, onde em 1947 foi isolado pela primeira vez em macacos do tipo Rhesus [5]. Entre 1952 e 1954 foram registrados na Nigéria e na Tanzânia os primeiros casos de infecção humana [2], espalhando-se lentamente pelo continente Asiático. Antes de 2007, o ZIKV não era considerado uma doença de preocupação significativa aos seres humanos, pois durante esse tempo foram registrados apenas casos isolados envolvendo pequenas populações [6]. A transmissão do ZIKV que até então só tinha sido documentada em regiões da África e Ásia, em 2007, foi detectada em Yap, na Micronésia, a primeira grande epidemia do ZIKV, em que foram confirmados 49 casos de pessoas infectadas. Em 2012/2013 um novo surto ocorreu na Polinésia Francesa e em outras ilhas do Pacífico, com mais de 400 casos confirmados [7]. Em Março de 2015, o vírus foi identificado pela primeira vez no Brasil na cidade de Camaçari, Bahia [8]. O vírus Zika alastrou-se rapidamente pelo Brasil e, em menos de um ano, ele já circulava em todas as unidades da federação. Segundo o ministério da Saúde, desde os primeiros casos relatados, estima-se que entre 440.000 e 1.300.000 infecções ocasionadas pelo ZIKV ocorreram no Brasil, resultando na maior epidemia do ZIKV registrada até o momento [9]. Desde então, a doença vem se espalhando rapidamente para outros países vizinhos. Nas Américas, 48 países e territórios já relataram casos de transmissão autóctones do vírus, ou seja, cuja transmissão se deu dentro do território nacional [10].

O vírus Zika e a microcefalia

O vírus Zika é um flavivírus transmitido, principalmente, de forma vetorial pela picada dos mosquitos do grupo *Aedes*, sendo que no Brasil e em vários países, a espécie predominante é o *Aegypti* [8], mesmo vetor responsável pela transmissão de outras doenças exantemáticas como a Dengue e a Chikungunya. Portanto, o ZIKV é muitas vezes confundido com tais doenças, o que dificulta a identificação dos sintomas clínicos que caracterizam o seu quadro de infecção. Apesar de relatos de

febre baixa, erupções cutâneas que duram de 4 a 7 dias, conjuntivite, dor de cabeça, mialgia e prurido, suspeita-se que 80% dos casos são assintomáticos, o que dificulta a estimativa das taxas de incidência da infecção [9].

Apesar de possuir um quadro clínico na maioria das vezes silencioso sem grandes manifestações, fato que contribuiu por ficar tanto tempo negligenciada, a grande preocupação do surto epidêmico do ZIKV é sua correlação com o aumento dos casos de microcefalia em fetos de mulheres grávidas que contraem o vírus durante a gravidez. De fato, ficou comprovado que a epidemia de microcefalia registrada no Brasil em 2015 é resultado de infecção congênita de mãe para o feto [11], sendo confirmada a transmissão vertical do ZIKV.

Além disso, estudos comprovaram a presença de uma carga viral infecciosa no sêmen de 27 a 62 dias após a infecção [12], indicando que estamos lidando com um patógeno que é também sexualmente transmissível [13]. Apesar de não ser muito comum, outras formas de transmissão entre humanos foram confirmadas recentemente a partir da identificação do vírus na urina e saliva [14].

METODOLOGIA

Os modelos matemáticos epidêmicos são de fundamental importância para a análise e compreensão sobre a dinâmica do processo de contágio, nesse caso, de doenças infecciosas, na sociedade. A fim de compreendermos a evolução dos casos de microcefalia causada pela transmissão vertical do ZIKV, propusemos um modelo matemático compartimental para simular a propagação dessa transmissão.

Formulação do modelo

O modelo epidêmico proposto trata-se de uma adaptação do tipo SEIR e levou em consideração algumas ideias do modelo apresentado por Isea [15] para a dinâmica da transmissão da Dengue, Chikungunya e Zika pelo *Aedes Aegypti*, tais como o uso

do período exposto para suavizar a dinâmica de transmissão. Vamos assumir uma população total constante, ignorando processos demográficos tais como nascimentos, mortes e migrações. O clima da região influencia o desenvolvimento do mosquito pois ele se propaga com mais facilidade no verão, mas como seus ovos são resistentes, mais mosquitos podem nascer depois de um tempo de incubação no inverno [8]. No entanto, como estamos analisando os casos no Rio de Janeiro, variáveis climáticas também serão descartadas por não se ter grandes oscilações nas diferentes regiões do estado.

Como o objetivo é modelar os casos de microcefalia a partir da transmissão vertical do ZIKV, estamos interessados na quantidade de casos de mulheres infectadas, sendo assim, no instante t , dividimos a população total $N(t)$ em mulheres $M(t)$ e homens $H(t)$ e, em seguida, cada grupo desses foi dividido levando em consideração os diferentes estágios da doença, totalizando 7 compartimentos diferentes, quatro para os homens e 3 para as mulheres. A dinâmica da população do mosquito não é relevante ao modelo, atuando somente como um parâmetro de transmissão vetorial β_V .

$$N(t) = H(t) + M(t) \quad (1)$$

$$M(t) = M_S(t) + M_E(t) + M_I(t) \quad (2)$$

$$H(t) = H_S(t) + H_E(t) + H_I(t) + H_L(t) \quad (3)$$

A população suscetível, $M_S(t)$ e $H_S(t)$, é exposta ao vírus Zika e com uma taxa β_S de transmissão sexual e β_V de transmissão vetorial pode se tornar exposta, $M_E(t)$ e $H_E(t)$, em que apesar de estar infectada ainda não pode transmitir a doença. Após o período de incubação, a população exposta torna-se infectada, $M_I(t)$ e $H_I(t)$. Por causa da comprovação de que o vírus pode ser encontrado no sêmen de 27 a 62 dias após a infecção [12], os homens ainda possuem um quarto estágio, o latente $H_L(t)$, indicando um potencial prolongado de transmissão sexual do ZIKV. No entanto, como o período de latência não é o mesmo para todos os homens, adicionamos um parâmetro ρ que considera essa variação de tempo.

Como as taxas de transmissão sexual são diferentes entre os sexos, definimos cinco parâmetros para ponderá-las a partir da quantidade de casos registrados no

Rio de Janeiro: k_{MM} , k_{MH} , k_{HH} , k_{HM} e k_L .

Como até o momento não há nenhum método de imunização contra o ZIKV e ainda não se tem confirmação que uma pessoa uma vez infectada ficará imune nem que o vírus pode sofrer mutações, o estágio de recuperação foi ignorado no modelo.

O modelo proposto consiste em um conjunto de sete equações diferenciais:

$$\frac{dM_S}{dt} = -\beta_S(k_{MM}M_I + k_{HM}H_I + k_LH_L)M_S - \beta_V M_S \quad (4)$$

$$\frac{dM_E}{dt} = \beta_S(k_{MM}M_I + k_{HM}H_I + k_LH_L)M_S + \beta_V M_S - eM_E \quad (5)$$

$$\frac{dM_I}{dt} = eM_E - \mu M_I \quad (6)$$

$$\frac{dH_S}{dt} = -\beta_S(k_{MH}M_I + k_{HH}H_I + k_LH_L)H_S - \beta_V H_S \quad (7)$$

$$\frac{dH_E}{dt} = \beta_S(k_{MH}M_I + k_{HH}H_I + k_LH_L)H_S + \beta_V H_S - eH_E \quad (8)$$

$$\frac{dH_I}{dt} = eH_E - lH_I \quad (9)$$

$$\frac{dH_L}{dt} = \rho lH_I - \tau_l H_L \quad (10)$$

Após determinarmos a quantidade de mulheres infectadas em um determinado instante t , vamos inicialmente prever os casos de mulheres grávidas infectadas (M_{IG}), multiplicando esse valor pela taxa g de gravidez no Rio de Janeiro. No entanto, nem todos os fetos que são expostos ao vírus durante a gravidez são afetados pelo ZIKV e nem todos os que são afetados desenvolvem microcefalia [16]. Acontece que muitas vezes o termo microcefalia é entendido equivocadamente pela população como sinônimo de bebês infectados congenitamente pelo ZIKV.

$$\frac{dM_{IG}}{dt} = gM_I - \frac{M_{IG}}{\tau_g} \quad (11)$$

$$\frac{dMC}{dt} = \frac{M_{IG}}{\tau_g} \quad (12)$$

O número de casos de recém-nascidos que apresentam microcefalia (MC) causada pela infecção congênita do ZIKV é calculada levando em consideração o tempo médio de gestação de mulheres que tiveram filho com microcefalia (τ_g), pois em muitos casos ocorrem abortos espontâneos.

Parâmetros do modelo

Os parâmetros, que descrevem o modelo, apresentados nas equações diferenciais 4-10 e nas equações 11-12 são descritos e estimados na Tabela 1.

Tabela 1: Parâmetros do Modelo

Parâmetro	Descrição	Estimação
μ	taxa de recuperação [dias ⁻¹]	[0,001 – 0,10] [17]
β_V	taxa de transmissão vetorial [dias ⁻¹]	[0,1 – 0,75] [17]
β_S	taxa de transmissão sexual[(pessoas \times dias) ⁻¹]	[]
k_{MM}	transmissão sexual de mulher para mulher	[]
k_{MH}	transmissão sexual de mulher para homem	[]
k_{HM}	transmissão sexual de homem para mulher	[]
k_{HH}	transmissão sexual de homem para homem	[]
k_L	transmissão sexual no período latente	[]
e	taxa de transferência entre o exposto e o infectado [dias ⁻¹]	[0 – 0,3] [17]
l	taxa de transferência entre o infectado e o latente [dias ⁻¹]	[]
ρ	proporção de homens latentes	[]
τ_l	tempo médio de latência [dias ⁻¹]	[10 – 40][12]
g	taxa de gravidez no Rio de Janeiro	[]
τ_g	tempo médio de gestação de mulheres que tiveram filho com microcefalia	[]

Adimensionalização do Modelo

Como mostra a Tabela 1, o modelo apresentado possui uma grande quantidade de parâmetros. Portanto, tendo como objetivo tentar simplificar o modelo para melhor analisarmos os resultados, optamos por uma adimensionalização do modelo. Em geral, os novos agrupamentos gerados pela adimensionalização contribuem para uma melhor interpretação do modelo.

Sendo N a unidade relacionada a população e T ao tempo, as dimensões dos parâmetros do modelo apresentado são:

$$[M_S] = [M_E] = [M_I] = [H_S] = [H_E] = [H_I] = [H_L] = N$$

$$[\mu] = [\beta_V] = [e] = [l] = [\tau_l] = T^{-1}$$

$$[\beta_S] = N^{-1}T^{-1}$$

$$[k_{MM}] = [k_{MH}] = [k_{HH}] = [k_{HM}] = [k_L] = [\rho] = 1$$

Inicialmente, vamos considerar que: $M_S^* = \frac{M_S}{N}$, $M_E^* = \frac{M_E}{N}$, $M_I^* = \frac{M_I}{N}$, $H_S^* = \frac{H_S}{N}$, $H_E^* = \frac{H_E}{N}$, $H_I^* = \frac{H_I}{N}$, $H_L^* = \frac{H_L}{N}$ e $t^* = t \times \mu$. Dessa forma, podemos substituir as novas variáveis adimensionais no modelo.

$$\frac{d(M_S^*N)}{d(t^*/\mu)} = -\beta_S(k_{MM}M_I^* + k_{HM}H_I^* + k_LH_L^*)M_S^*N^2 - \beta_V M_S^*N \quad (13)$$

$$\frac{d(M_E^*N)}{d(t^*/\mu)} = \beta_S(k_{MM}M_I^* + k_{HM}H_I^* + k_LH_L^*)M_S^*N^2 + \beta_V M_S^*N - eM_E^*N \quad (14)$$

$$\frac{d(M_I^*N)}{d(t^*/\mu)} = eM_E^*N - \mu M_I^*N \quad (15)$$

$$\frac{d(H_S^*N)}{d(t^*/\mu)} = -\beta_S(k_{MH}M_I^* + k_{HH}H_I^* + k_LH_L^*)H_S^*N^2 - \beta_V H_S^*N \quad (16)$$

$$\frac{d(H_E^*N)}{d(t^*/\mu)} = \beta_S(k_{MH}M_I^* + k_{HH}H_I^* + k_LH_L^*)H_S^*N^2 + \beta_V H_S^*N - eH_E^*N \quad (17)$$

$$\frac{d(H_I^*N)}{d(t^*/\mu)} = eH_E^*N - lH_I^*N \quad (18)$$

$$\frac{d(H_L^*N)}{d(t^*/\mu)} = \rho lH_I^*N - \tau_l H_L^*N \quad (19)$$

Vamos dividir os dois lados de cada uma das sete equações por $1/N\mu$.

$$\frac{dM_S^*}{dt^*} = -\frac{\beta_S N}{\mu}(k_{MM}M_I^* + k_{HM}H_I^* + k_LH_L^*)M_S^* - \frac{\beta_V}{\mu}M_S^* \quad (20)$$

$$\frac{dM_E^*}{dt^*} = \frac{\beta_S N}{\mu}(k_{MM}M_I^* + k_{HM}H_I^* + k_LH_L^*)M_S^* + \frac{\beta_V}{\mu}M_S^* - \frac{e}{\mu}M_E^* \quad (21)$$

$$\frac{dM_I^*}{dt^*} = \frac{e}{\mu}M_E^* - M_I^* \quad (22)$$

$$\frac{dH_S^*}{dt^*} = -\frac{\beta_S N}{\mu}(k_{MH}M_I^* + k_{HH}H_I^* + k_LH_L^*)H_S^* - \frac{\beta_V}{\mu}H_S^* \quad (23)$$

$$\frac{dH_E^*}{dt^*} = \frac{\beta_S N}{\mu}(k_{MH}M_I^* + k_{HH}H_I^* + k_LH_L^*)H_S^* + \frac{\beta_V}{\mu}H_S^* - \frac{e}{\mu}H_E^* \quad (24)$$

$$\frac{dH_I^*}{dt^*} = \frac{e}{\mu}H_E^* - \frac{l}{\mu}H_I^* \quad (25)$$

$$\frac{dH_L^*}{dt^*} = \rho \frac{l}{\mu}H_I^* - \frac{\tau_l}{\mu}H_L^* \quad (26)$$

Fazendo $B_S = \frac{\beta_S N}{\mu}$, $B_V = \frac{\beta_V}{\mu}$, $E = \frac{e}{\mu}$, $L = \frac{l}{\mu}$ e $Z = \frac{\tau_l}{\mu}$ e eliminando os *, ficamos com as seguintes equações:

$$\frac{dM_S}{dt} = -B_S(k_{MM}M_I + k_{HM}H_I + k_L H_L)M_S - B_V M_S \quad (27)$$

$$\frac{dM_E}{dt} = B_S(k_{MM}M_I + k_{HM}H_I + k_L H_L)M_S + B_V M_S - E M_E \quad (28)$$

$$\frac{dM_I}{dt} = E M_E - M_I \quad (29)$$

$$\frac{dH_S}{dt} = -B_S(k_{MH}M_I + k_{HH}H_I + k_L H_L)H_S - B_V H_S \quad (30)$$

$$\frac{dH_E}{dt} = B_S(k_{MH}M_I + k_{HH}H_I + k_L H_L)H_S + B_V H_S - E H_E \quad (31)$$

$$\frac{dH_I}{dt} = E H_E - L H_I \quad (32)$$

$$\frac{dH_L}{dt} = \rho L H_I - Z H_L \quad (33)$$

O termo em parênteses presente nas equações (27)-(28) e (30)-(31), corresponde a uma "força" exercida pela infecção sobre a população de mulheres e homens suscetíveis, visando convertê-los em infectados. Esse agrupamento de parâmetros é denominado, neste caso, por força de infecção sexual e frequentemente representado por λ_S . Como, no modelo analisado, ocorrem diferenças entre a transmissão sexual de mulheres e homens, fazemos essa distinção indicando por M e H , respectivamente. Dessa forma, fazemos $\lambda_{SM} = k_{MM}M_I + k_{HM}H_I + k_L H_L$ e $\lambda_{SH} = k_{MH}M_I + k_{HH}H_I + k_L H_L$ e obtemos a adimensionalização do modelo.

$$\frac{dM_S}{dt} = -B_S \lambda_{SM} M_S - B_V M_S \quad (34)$$

$$\frac{dM_E}{dt} = B_S \lambda_{SM} M_S + B_V M_S - E M_E \quad (35)$$

$$\frac{dM_I}{dt} = E M_E - M_I \quad (36)$$

$$\frac{dH_S}{dt} = -B_S \lambda_{SH} H_S - B_V H_S \quad (37)$$

$$\frac{dH_E}{dt} = B_S \lambda_{SH} H_S + B_V H_S - E H_E \quad (38)$$

$$\frac{dH_I}{dt} = E H_E - L H_I \quad (39)$$

$$\frac{dH_L}{dt} = \rho L H_I - Z H_L \quad (40)$$

O Número Reprodutivo Básico do Modelo: R_0

Um parâmetro muito importante em epidemiologia é o R_0 , número reprodutivo básico, responsável por determinar o potencial epidêmico que um vírus se espalha na população. Trata-se de uma estimativa do número médio de infecções que um indivíduo infectado é capaz de produzir quando introduzido em uma população inteiramente suscetível sem imunidade à doença e na ausência de qualquer controle. No entanto, no modelo analisado esse parâmetro ainda não está muito bem definido. A solução encontrada foi analisar as expressões de mulheres (M_E) (35) e homens expostos (H_E) (38) de forma a tornar suas respectivas taxas de crescimento positivas.

$$\frac{dM_E}{dt} > 0 \implies B_S \lambda_S M_S + B_V M_S > E M_E \quad (41)$$

$$\frac{dH_E}{dt} > 0 \implies B_S \lambda_S H_S + B_V H_S > E H_E \quad (42)$$

Nesse caso, podemos perceber que há componentes sexuais e vetoriais que regulam o crescimento mencionado.

$$\frac{(B_S \lambda_{SM} + B_V) M_S}{E M_E} > 1 \implies \underbrace{\frac{B_S \lambda_{SM} M_S}{E M_E}}_{\text{sexual mulheres}} + \underbrace{\frac{B_V M_S}{E M_E}}_{\text{vetorial mulheres}} > 1 \quad (43)$$

$$\frac{(B_S \lambda_{SH} + B_V) H_S}{E H_E} > 1 \implies \underbrace{\frac{B_S \lambda_{SH} H_S}{E H_E}}_{\text{sexual homens}} + \underbrace{\frac{B_V H_S}{E H_E}}_{\text{vetorial homens}} > 1 \quad (44)$$

RESULTADOS E DISCUSSÃO

A princípio, procuramos testar se o modelo está correto. Para isso, fizemos $\beta_s = \beta_v = 0$, pois é de se esperar que quando as taxas de transmissão são nulas não há infecção, o que de fato foi obtido conforme mostra a Figura 1.

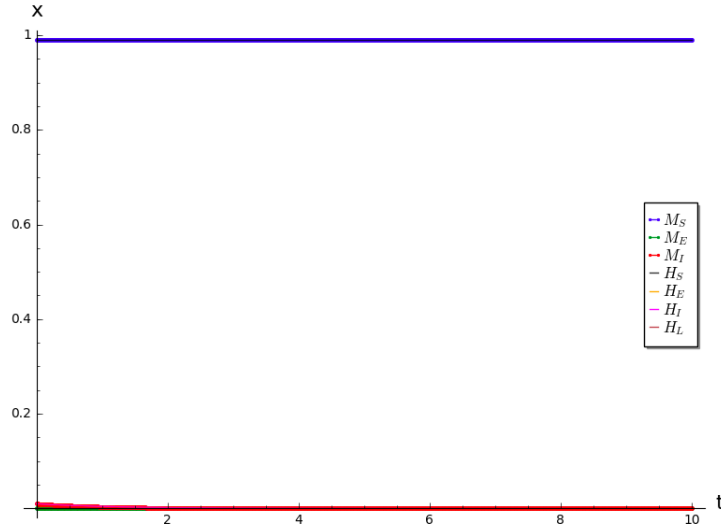


Figura 1: Resultado Sem Infecção $\beta_s = \beta_v = 0$

Em seguida, conforme o que foi descrito na seção anterior, procuramos testar a influência do parâmetro $E = e/\mu$ na dinâmica da epidemia, tentando procurar um ponto de bifurcação. Para os mesmos valores de transmissão $\beta_s = 0.004$ e $\beta_v = 0.03$, fizemos parâmetro variar de $e = 0.02$ (Figura 2(a)) até $e = 6$ (Figura 2(b)).

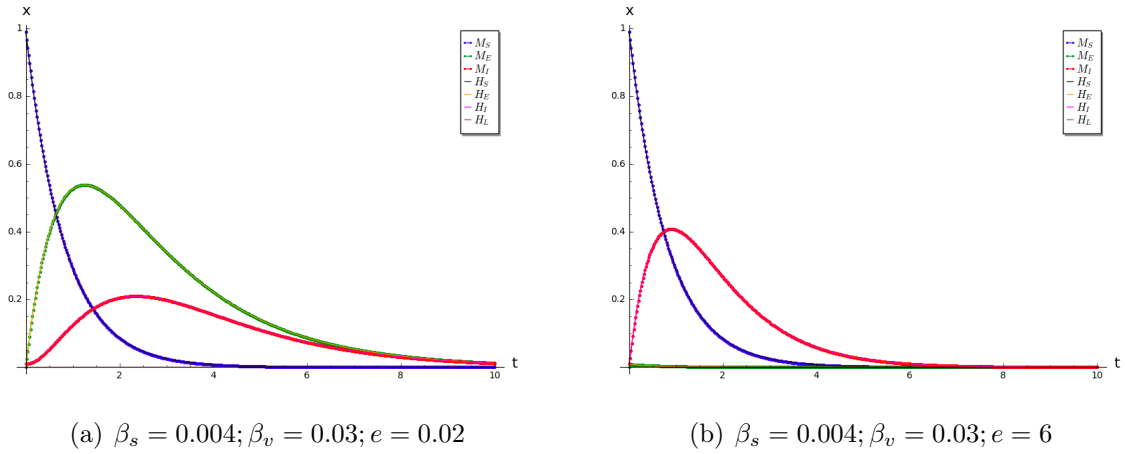


Figura 2: Analisando o comportamento de E

Equilíbrios e Análise de Estabilidade

* Não é tão trivial. Requer uma análise bem cuidadosa. Algumas tentativas encontram-se esboçadas no Sage.

Microcefalia

Até 17 de Agosto de 2016, no Rio de Janeiro, a taxa de incidência de febre pelo ZIKV em mulheres gestantes era de 88,1/100 *mil hab* [18]. É o estado com a segunda maior taxa de incidência.

A Figura 3 apresenta um esboço da modelagem da microcefalia. Ainda estamos buscando melhores ajustes dos parâmetros.

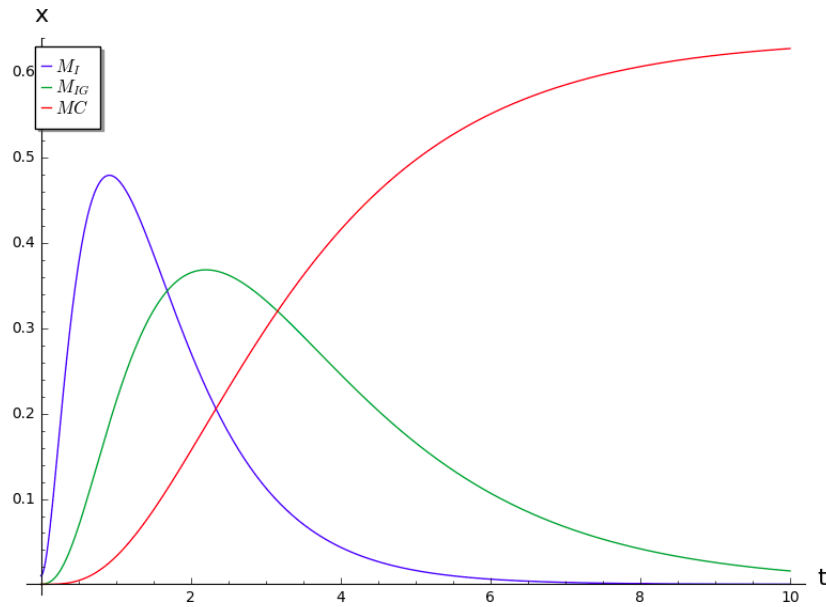


Figura 3: Modelagem da Microcefalia

CONCLUSÃO

O modelo proposto parece estar correto. Porém ainda faltam alguns ajustes para que possam representar a modelagem real da epidemia. Apesar do objetivo do trabalho não ter sido ainda atingido, acreditamos que com mais tempo e pesquisas conseguiremos alcançar o resultado desejado (modelar os casos de microcefalia no Rio de Janeiro). O modelo proposto ainda tem muitos resultados interessantes a serem analisados.

Referências

- [1] Zanluca, Camila, Vanessa Campos Andrade de Melo, Ana Luiza Pamplona Mosimann, Glauco Igor Viana dos Santos, Claudia Nunes Duarte dos Santos e Kleber Luz: *First report of autochthonous transmission of Zika virus in Brazil*. Memórias do Instituto Oswaldo Cruz, 110(4):569–572, jun 2015. <http://dx.doi.org/10.1590/0074-02760150192>.
- [2] Nunes, Magda Lahorgue, Celia Regina Carlini, Daniel Marinowic, Felipe Kalil Neto, Humberto Holmer Fiori, Marcelo Comerlato Scotta, Pedro Luis Ávila Zanella, Ricardo Bernardi Soder e Jaderson Costa da Costa: *Microcephaly and Zika virus: a clinical and epidemiological analysis of the current outbreak in Brazil*. Jornal de Pediatria (Versão em Português), 92(3):230–240, may 2016. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jpedp.2016.04.001>.
- [3] *Boletim Epidemiológico - Dengue, Chikungunya e Zika*. Relatório Técnico, Secretaria de Vigiança em Saúde - Ministério da Saúde, 2016.
- [4] Teixeira, Maria G., Maria da Conceição N. Costa, Wanderson K. de Oliveira, Marília Lavocat Nunes e Laura C. Rodrigues: *The Epidemic of Zika Virus–Related Microcephaly in Brazil: Detection, Control, Etiology, and Future Scenarios*. American Journal of Public Health, 106(4):601–605, 2016.
- [5] Lucey, Daniel R. e Lawrence O. Gostin: *The Emerging Zika Pandemic*. JAMA, 315(9):865, mar 2016. <http://dx.doi.org/10.1001/jama.2016.0904>.
- [6] Wikan, Nitwara e Duncan R. Smith: *Zika virus: history of a newly emerging arbovirus*. The Lancet Infectious Diseases, 16(7):e119–e126, 2016. [http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099\(16\)30010-X](http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099(16)30010-X).
- [7] Abushouk, Abdelrahman Ibrahim, Ahmed Negida e Hussien Ahmed: *An updated review of Zika virus*. Journal of Clinical Virology, 84:53–58, nov 2016. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jcv.2016.09.012>.

- [8] Paixão, Enny S., Florisneide Barreto, Maria da Glória Teixeira, Maria da Conceição N. Costa e Laura C. Rodrigues: *History, Epidemiology, and Clinical Manifestations of Zika: A Systematic Review*. American Journal of Public Health, 106(4):606–612, apr 2016.
- [9] Heukelbach, Jorg, Carlos Henrique Alencar, Alyson Ann Kelvin, Wanderson Kleber De Oliveira e Luciano Pamplona de Góes Cavalcanti: *Zika virus outbreak in Brazil*. The Journal of Infection in Developing Countries, 10(02):116–120, feb 2016.
- [10] *Zika Epidemiological Update*. Relatório Técnico 17 de Novembro, World Health Organization, Pan American Health Organization, 2016.
- [11] Araújo, Thalia Velho Barreto de, Laura Cunha Rodrigues, Ricardo Arraes de Alencar Ximenes, Demócrito de Barros Miranda-Filho, Ulisses Ramos Montarroyos, Ana Paula Lopes de Melo, Sandra Valongueiro, Maria de Fátima Pessoa Militão de Albuquerque, Wayner Vieira Souza, Cynthia Braga, Sinval Pinto Brandão Filho, Marli Tenório Cordeiro, Enrique Vazquez, Danielle Di Cavalcanti Souza Cruz, Cláudio Maierovitch Pessanha Henriques, Luciana Caroline Albuquerque Bezerra, Priscila Mayrelle da Silva Castanha, Rafael Dhalia, Ernesto Torres Azevedo Marques-Júnior e Celina Maria Turchi Martelli: *Association between Zika virus infection and microcephaly in Brazil, January to May, 2016: preliminary report of a case-control study*. The Lancet Infectious Diseases, 3099(16):1–8, 2016. [http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099\(16\)30318-8](http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099(16)30318-8).
- [12] Atkinson, Barry, Pasco Hearn, Babak Afrough, Sarah Lumley, Daniel Carter, Emma J. Aarons, Andrew J. Simpson, Timothy J. Brooks e Roger Hewson: *Detection of zika virus in semen*. Emerging Infectious Diseases, 22(5):940, 2016. <http://dx.doi.org/10.3201/eid2205.160107>.
- [13] Mansuy, Jean Michel, Marine Dutertre, Catherine Mengelle, Camille Fourcade, Bruno Marchou, Pierre Delobel, Jacques Izopet e Guillaume Martin-Blondel: *Zika virus: High infectious viral load in semen, a new sexually transmitted pathogen?* The Lancet Infectious Diseases, 16(4):405, 2016. [http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099\(16\)00138-9](http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099(16)00138-9).

- [14] Coelho, Flávio Codeço, Betina Durovni, Valeria Saraceni, Cristina Lemos, Claudia Torres Codeço, Sabrina Camargo, Luiz Max Carvalho, Leonardo Bastos, Denise Arduini, Daniel Villela e Margaret Armstrong: *Sexual transmission causes a marked increase in the incidence of Zika in women in Rio de Janeiro, Brazil*. Relatório Técnico, may 2016. <http://biorxiv.org/lookup/doi/10.1101/055459>.
- [15] Isea, Raul e Karl E Lonngren: *A Preliminary Mathematical Model for the Dynamic Transmission of Dengue, Chikungunya and Zika*. American Journal of Modern Physics and Application, 3(2):11–15, jun 2016. <http://arxiv.org/abs/1606.08233>.
- [16] Ventura, Camila V., Mauricio Maia, Natalia Dias, Liana O. Ventura e Rubens Belfort: *Zika: Neurological and ocular findings in infant without microcephaly*. The Lancet, 387(10037):2502, 2016. [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)30776-0](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(16)30776-0).
- [17] Gao, Daozhou, Yijun Lou, Daihai He, Travis C. Porco, Yang Kuang, Gerardo Chowell e Shigui Ruan: *Prevention and control of Zika fever as a mosquito-borne and sexually transmitted disease*. Nature Publishing Group, (April):1–31, 2016, ISSN 2045-2322. <http://arxiv.org/abs/1604.04008>.
- [18] *Boletim Epidemiológico - Zika Vírus - Perfil epidemiológico em mulheres*. Relatório Técnico, Secretaria de Vigilância em Saúde - Ministério da Saúde, 2016.