

Descrição dos primeiros casos de febre pelo vírus Zika investigados em municípios da região Nordeste do Brasil, 2015

doi: 10.5123/S1679-49742016000400002

Description of the first cases of Zika virus fever investigated in municipalities of the Brazilian Northeastern Region, 2015

Francieli Fontana Sutile Tardetti Fantinato¹

Emerson Luiz Lima Araújo¹

Igor Gonçalves Ribeiro¹

Marcia Regina de Andrade¹

Anna Livia de Medeiros Dantas²

Jakeline Maria Trinta Rios³

Odila Márcia Vinhas da Silva⁴

Maria do Socorro da Silva⁵

Renata Valeria Nóbrega⁶

Daniel de Araújo Batista⁷

Priscila Leal e Leite¹

Eduardo Saad¹

Jadher Percio¹

Elionardo Andrade Resende¹

Priscila Bochi de Souza¹

Marcelo Yoshito Wada¹

¹Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Brasília-DF, Brasil

²Secretaria de Estado da Saúde Pública do Rio Grande do Norte, Secretaria de Vigilância em Saúde, Natal-RN, Brasil

³Secretaria de Estado da Saúde do Maranhão, Centro de Informações Estratégicas em Vigilância em Saúde, São Luís-MA, Brasil

⁴Secretaria Municipal de Saúde de Barra do Corda, Vigilância Epidemiológica, Barra do Corda-MA, Brasil

⁵Secretaria Municipal de Saúde de São Luís, Coordenação de Vigilância Epidemiológica da Dengue e Chikungunya, São Luís-MA, Brasil

⁶Secretaria de Estado da Saúde da Paraíba, Coordenação-Geral de Vigilância em Saúde, João Pessoa-PB, Brasil

⁷Secretaria Municipal de Saúde de João Pessoa, Coordenação de Vigilância Epidemiológica, João Pessoa-PB, Brasil

Resumo

Objetivo: Confirmar a circulação do vírus Zika e descartar outros agentes etiológicos em surto ocorrido no Rio Grande do Norte (RN), Maranhão (MA) e Paraíba (PB), em maio/2015. **Métodos:** estudo descritivo de série de casos com residentes em Natal-RN, Barra do Corda-MA, São Luís-MA e João Pessoa-PB, 20 em cada estado, com exantema e ausência de febre ou febre baixa e um dos seguintes sinais/sintomas, hiperemia conjuntival, artralgia ou edema de membros; realizou-se RT-PCR/isolamento para Zika, enterovírus e vírus respiratórios, e sorologias (dengue, rubéola e parvovírus B19). **Resultados:** os principais sintomas foram exantema (n=60), prurido (n=54) e artralgia (n=47); 51 indivíduos não apresentaram febre; identificou-se vírus Zika em 18 casos (12 na PB, quatro no MA e dois no RN) e anticorpos para dengue em 14. **Conclusão:** os sintomas foram compatíveis com febre pelo vírus Zika; houve confirmação laboratorial de Zika e dengue.

Palavras-chave: Exantema; Arbovirus; Vírus Zika; Infecção pelo Vírus Zika; Epidemiologia Descritiva.

Abstract

Objective: to confirm Zika virus circulation and discard other etiological agents in an outbreak occurred in the states of Rio Grande do Norte, Maranhão and Paraíba, in May, 2015. **Methods:** this is a case series descriptive study with residents in Natal-RN, Barra do Corda-MA, São Luís-MA and João Pessoa-PB, with 20 cases in each state, presenting rash, absent or mild fever and one of the following signs/symptoms: conjunctival hyperemia, arthralgia or limb edema; RT-PCR/isolation tests for Zika, enterovirus and respiratory viruses, and serology tests (dengue, rubella and parvovirus B19) were performed. **Results:** the main symptoms were rash (n=60), pruritus (n=54), and arthralgia (n=47); 51 individuals did not present fever; Zika virus was identified in 18 cases (12 in Paraíba, four in Maranhão and two in Rio Grande do Norte), and antibodies to dengue, in 14 cases. **Conclusion:** the symptoms were consistent with Zika virus fever; there was laboratory confirmation for Zika and dengue.

Keywords: Exanthema; Arboviruses; Zika Virus; Zika Virus Infection; Epidemiology, Descriptive.

Endereço para correspondência:

Francieli Fontana Sutile Tardetti Fantinato – QMSW5, Lote 2, Edifício Mont Blanc, apto. 209, Bloco D Brasília-DF, Brasil. CEP: 70680-508
E-mail: francieli.fantinato@saude.gov.br

Introdução

Em outubro de 2014, em municípios do estado do Rio Grande do Norte, foi notificada a ocorrência de uma doença exantemática, acompanhada de prurido, febre baixa e dor articular, que não se enquadrava nas definições de caso suspeito de sarampo, rubéola e dengue. Com isso, suspeitou-se de febre causada pelo vírus CHIKV, ou febre chikungunya, doença de introdução recente no país, com autoctonia reconhecida em 2014;¹ entretanto, foram realizadas sorologias de detecção de IgM para a doença, com resultados não reagentes.

O exantema é uma erupção cutânea, composta por máculas ou pápulas, associado ou não com prurido, lesões bolhosas e crostas, acometendo uma região específica ou todo o corpo.²⁻⁴ O exantema pode estar relacionado a diversas condições, embora as causas infecciosas (vírus, bactérias, fungos e protozoários) sejam responsáveis por mais de 70% dos episódios,² e pode estar presente em várias doenças, entre elas sarampo, rubéola, parvovírus, dengue, febre chikungunya e febre pelo vírus Zika.^{5,6-8}

Em fevereiro de 2015, o estado da Paraíba registrou indivíduos que apresentavam o mesmo quadro observado no Rio Grande do Norte. Em março do mesmo ano, o Centro de Informações Estratégicas em Vigilância em Saúde do Estado do Maranhão (CIEVS/MA) iniciou, no município de Barra do Corda-MA, uma investigação dos casos de síndrome exantemática de origem indeterminada.

Em 15 de maio de 2015, confirmou-se autoctonia de vírus Zika no Brasil.

Além do Rio Grande do Norte, Maranhão e Paraíba, mais seis estados da região Nordeste notificaram a ocorrência de síndrome exantemática ao CIEVS nacional, no período de outubro de 2014 a março de 2015. Em abril de 2015, passados seis meses desde as primeiras notificações dessa síndrome exantemática de etiologia desconhecida no nordeste brasileiro, havia a necessidade de esclarecer os possíveis agentes etiológicos envolvidos. Em 15 de maio de 2015, confirmou-se autoctonia de vírus Zika no Brasil, conforme nota divulgada pelo Ministério da Saúde.⁹

Nesse contexto, propôs-se a realização de investigação com o objetivo de confirmar a circulação do vírus

Zika e descartar outros agentes etiológicos em surto ocorrido no Rio Grande do Norte (RN), Maranhão (MA) e Paraíba (PB), em maio de 2015.

Métodos

Realizou-se estudo descritivo de série de casos, com busca ativa de suspeitos de infecção pelo vírus Zika, prospectivamente, nos municípios de Natal-RN, Barra do Corda-MA, São Luís-MA e João Pessoa-PB.

Foram selecionados 20 indivíduos por estado, atendidos nos serviços de saúde sugeridos pelas Secretarias de Estado e Municipais de Saúde. O número de indivíduos foi limitado pela capacidade de processamento laboratorial das amostras coletadas no curso da investigação. Os indivíduos foram captados no momento em que buscaram o serviço.

Utilizou-se a seguinte definição de caso suspeito de febre pelo vírus Zika: indivíduo residente nos municípios do estudo que, no período de 11 a 22 de maio de 2015, foi atendido nas unidades sugeridas pelas Secretarias de Estado de Saúde e apresentou, até cinco dias anteriores ao atendimento (infecção recente), exantema e ausência de febre ou febre baixa (até 37,7°C) com pelo menos mais um dos seguintes sinais/sintomas:

- hiperemia conjuntival ou artralgia ou edema de membros; e
- não se enquadrar nas definições de caso do Guia de Vigilância em Saúde da Secretaria de Vigilância em Saúde do Ministério da Saúde (SVS/MS) para dengue, febre chikungunya, sarampo e rubéola.⁷

A coleta de dados foi realizada por meio de questionário padronizado, semiestruturado, elaborado especialmente para a investigação, contemplando variáveis sociodemográficas, data de início dos sintomas, sinais e sintomas, uso de medicamentos, exames inespecíficos e específicos, presença de alergia, vacinação, história de contato com outra pessoa que apresentou sintomas, hospitalização, história de viagem nos últimos 15 dias e comorbidades. As entrevistas foram realizadas pela equipe de resposta rápida da SVS/MS, no momento do atendimento do indivíduo ou por telefone.

Foram coletadas duas amostras de sangue (soro e sangue total) de cada indivíduo, destinadas à (i) realização de sorologias IgM para dengue, sarampo, rubéola e parvovírus, com o objetivo de descartar estes agentes etiológicos, e (ii) reação de transcriptase reversa seguida

de reação em cadeia de polimerase (RT-PCR), para detecção do vírus Zika. O teste laboratorial empregado no diagnóstico das viroses mencionadas – mediante detecção de IgM específico – foi o ensaio imunoenzimático (EIE) por captura de IgM (Elisa – IgM).

A primeira amostra foi coletada até o quinto dia a partir do início dos sinais e sintomas. A segunda amostra foi coletada 10 dias após a coleta da primeira amostra.

Para análise dos dados, foram utilizados os programas Epi Info™ 7.1.5.0 e Microsoft Office Excel 2010.

Antes da entrevista, foi lido um Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) e obtido o consentimento verbal dos participantes, aos quais foi assegurada a não divulgação dos dados individualizados e a manutenção do sigilo das informações, em conformidade com a Resolução do Conselho Nacional de Saúde (CNS) nº 466, de 12 de dezembro de 2012. Os dados analisados foram obtidos no contexto das ações de vigilância epidemiológica, situação na qual é dispensada a apreciação por Comitê de Ética em Pesquisa.

Resultados

Dos 60 indivíduos incluídos no estudo, 20 eram de Natal-RN, 20 de João Pessoa-PB, quatro de Barra do Corda-MA e 16 de São Luís-MA. Entre os indivíduos selecionados, a maior parte era constituída de adultos, com a maior frequência na faixa etária de 20 a 39 anos em Natal-RN, 40 a 59 anos no Maranhão (Barra do Corda-MA e São Luís-MA) e João Pessoa-PB (Tabela 1).

A presença do exantema foi observada no mesmo dia do início dos outros sintomas ou posterior a estes; não houve casos em que o início do exantema foi anterior ao aparecimento de outros sintomas. Em 10/20 casos do Rio Grande do Norte, o aparecimento do exantema deu-se no mesmo dia dos demais sintomas, e no Maranhão e na Paraíba, isso ocorreu em 13/20 e 18/20 dos casos, respectivamente.

Quanto ao local do corpo de início do exantema, o tronco foi o mais frequente em Natal-RN (14/20) e João Pessoa (12/20); para os dois municípios do Maranhão, foi a face/pescoço em 10/20 casos. O exantema observado foi do tipo maculopapular, em todos os indivíduos entrevistados nos quatro municípios (Tabela 2).

Em Natal-RN, a febre baixa esteve presente em duas pessoas; 18 relataram não ter tido febre e destas, 12 fizeram uso de analgésico/antipirético (Tabela 3). No Maranhão (Barra do Corda-MA e São Luís-MA), 15 não tiveram febre e 8 relataram uso de analgésico e antipirético. Os residentes em João Pessoa-PB não relataram febre.

O exantema esteve presente em 100% dos indivíduos entrevistados. Além deste, entre os residentes no Rio Grande do Norte, o sintoma mais referido foi prurido em 17/20. Os indivíduos da Paraíba, embora tenham referido prurido em 17/20 dos casos, queixaram-se mais de dor articular (19/20) (Tabela 3). Um indivíduo foi hospitalizado em Natal-RN.

Em João Pessoa-PB e em Natal-RN, os casos apresentaram, com maior frequência, acometimento das articulações das mãos e tornozelos. Nos municípios do

Tabela 1 – Distribuição dos casos de síndrome exantemática, segundo faixa etária, nos municípios de Natal-RN^a, Barra do Corda-MA^b e São Luís-MA^b, e João Pessoa-PB^c, maio de 2015

Faixa etária (em anos)	Natal-RN ^a (n=20)	Barra do Corda-MA ^b e São Luís-MA ^b (n=20)	João Pessoa-PB ^c (n=20)
	n	n	n
<1	2	1	–
1-4	1	2	–
5-9	2	3	–
10-14	1	3	–
15-19	–	–	–
20-39	8	1	7
40-59	5	9	10
>60	1	1	3

a) Rio Grande do Norte
b) Maranhão
c) Paraíba

Tabela 2 – Distribuição dos casos de síndrome exantemática, segundo surgimento do exantema em relação aos outros sintomas, local do corpo onde teve início e tipo, nos municípios de Natal-RN^a, Barra do Corda-MA^b e São Luís-MA^b, e João Pessoa-PB^c, maio de 2015

Variável	Natal-RN ^a (n=20)	Barra do Corda-MA ^b e São Luís-MA ^b (n=20)	João Pessoa-PB ^c (n=20)
	n	n	n
Início do exantema em relação a outros sintomas			
Exantema e outros sintomas no mesmo dia	10	13	18
Exantema posterior aos outros sintomas	10	7	2
Exantema anterior aos outros sintomas	–	–	–
Local do corpo onde teve início ^d			
Tronco	14	7	12
Membros superiores	6	3	7
Face e pescoço	3	10	3
Membros inferiores	3	2	3
Região palmar	–	–	1
Difuso	–	3	–
Tipo			
Maculopapular	20	20	20

a) Rio Grande do Norte

b) Maranhão

c) Paraíba

d) O exantema pode ter iniciado em mais que um local do corpo

Maranhão, tornozelos, joelhos e punhos foram as articulações mais acometidas. Quanto à simetria, em todos os municípios, 55 indivíduos tiveram acometimento de articulações nos lados direito e esquerdo (Tabela 4).

Em Natal-RN, foi realizado hemograma com amostra de 14 indivíduos: a contagem de plaquetas foi inferior a 100 mil em um indivíduo; e a média do valor do hematócrito, nos indivíduos que realizaram o hemograma foi de 35,8 (variação de 28,2 a 40,0).

Em João Pessoa-PB, realizou-se hemograma com amostra de nove indivíduos e a média do hematócrito foi de 41,7 (variação de 34,8 a 46,2) (Tabela 5).

Informaram presença de alergia alimentar – diagnosticada por médico – cinco, duas e três pessoas em Natal-RN, Maranhão (Barra do Corda-MA e São Luís-MA) e João Pessoa-PB, respectivamente. Foram vacinadas com a dupla viral (sarampo/rubéola) ou tríplice viral (sarampo, caxumba e rubéola) 15 (RN), 10 (MA) e 12 (PB) indivíduos.

Das primeiras amostras de sorologias IgM testadas para dengue, sarampo, rubéola e parvovírus B19, 11 resultaram positivas para dengue: sete, três e uma em Natal-RN, Maranhão (Barra do Corda-MA e São Luís-MA) e João Pessoa-PB, respectivamente. Para

sarampo, rubéola e parvovírus, não houve reagentes. Das segundas amostras, seis foram reagentes para dengue no Maranhão (Barra do Corda-MA e São Luís-MA), sendo que três destas já haviam sido reagentes na primeira amostra.

A pesquisa de RT-PCR detectou vírus Zika em 18 casos: 12 em João Pessoa, quatro no Maranhão (Barra do Corda-MA e São Luís-MA) e dois em Natal-RN. Destes 18 casos, cinco foram IgM reagentes para dengue.

Discussão

O presente estudo descreveu os primeiros casos investigados de febre pelo vírus Zika confirmados nos municípios de Barra do Corda-MA, São Luís-MA, João Pessoa-PB e Natal-RN. Também foi observada a ocorrência de casos de dengue.

O vírus Zika é um vírus RNA, do gênero Flavivírus, família Flaviviridae,^{10,11} com duas linhagens descritas até o momento: africana e asiática.¹² O primeiro isolamento do vírus foi feito em primatas não humanos, na floresta Zika, em Uganda, no ano de 1947.¹³⁻¹⁵ Atualmente, há registro de sua circulação esporádica na

Tabela 3 – Caracterização dos casos de síndrome exantemática, segundo sinais e sintomas, nos municípios de Natal-RN^a, Barra do Corda-MA^b e São Luís-MA^b, e João Pessoa-PB^c, maio de 2015

Sinais e sintomas	Natal-RN ^a (n=20)	Barra do Corda-MA ^b e São Luís-MA ^b (n=20)	João Pessoa-PB ^c (n=20)
	n	n	n
Prurido	17	20	17
Mialgia	12	17	17
Hiperemia de olhos	15	15	7
Dor retrorbital	11	15	14
Fraqueza	13	15	16
Edema articular	10	13	13
Dor articular	15	13	19
Cefaleia	14	9	14
Febre baixa	2	5	0
Náusea	4	4	4
Vômito	3	3	2
Coriza	4	2	1
Dor de garganta	9	2	6
Tosse	4	1	3
Diarreia	6	1	5
Linfoadenopatias ^d	5	1	5

a) Rio Grande do Norte

b) Maranhão

c) Paraíba

d) Linfoadenopatia retroauricular ou cervical posterior ou occipital

Tabela 4 – Distribuição dos casos de síndrome exantemática, segundo local da dor articular, nos municípios de Natal-RN^a, Barra do Corda-MA^b e São Luís-MA^b, e João Pessoa-PB^c, maio de 2015

Local da dor articular	Natal-RN ^a (n=20)	Barra do Corda-MA ^b e São Luís-MA ^b (n=20)	João Pessoa-PB ^c (n=20)
	n	n	n
Mão direita	10	4	14
Mão esquerda	9	5	14
Tornozelo direito	10	8	9
Tornozelo esquerdo	9	9	9
Joelho direito	9	7	7
Joelho esquerdo	8	9	7
Punho direito	5	5	8
Punho esquerdo	5	4	8
Ombro direito	4	3	3
Ombro esquerdo	4	3	2
Cotovelo direito	2	2	2
Cotovelo esquerdo	2	1	1
Quadril	2	1	1

Nota: um indivíduo pode ter tido mais de uma articulação acometida

a) Rio Grande do Norte

b) Maranhão

c) Paraíba

Tabela 5 – Distribuição dos casos de síndrome exantemática, segundo contagem de plaquetas e leucócitos, nos municípios de Natal-RN^a e João Pessoa-PB^b, maio de 2015

Variável	Natal-RN ^a (n=14)	João Pessoa-PB ^b (n=9)
	n	n
Contagem de plaquetas		
<100.000	1	–
100.000 a 149.999	–	1
150.000 a 400.000	11	8
>400.000	–	–
Sem resultado	2	–
Contagem de leucócitos		
<3.800	5	4
3.800 a 9.800	7	5
>9.800	–	–
Sem resultado	2	–

Nota: em Barra do Corda-MA e São Luís-MA, não foi realizado hemograma.

a) Rio Grande do Norte

b) Paraíba

África, Ásia e Oceania.^{5,14} O vírus Zika foi identificado nas Américas pela primeira vez em 2014, na Ilha de Páscoa, território do Chile no Oceano Pacífico, distante 3.500 km do continente.¹⁶

Os sintomas observados nos casos descritos no presente estudo foram característicos de febre pelo vírus Zika. A doença produz, como sintomatologia: artralgia, edema de extremidades, febre baixa, cefaleia, dor retroorbital, hiperemia conjuntival e exantema maculopapular frequentemente pruriginoso.⁵

O exantema pode estar presente em várias doenças infecciosas, entre elas sarampo, rubéola, parvovírus, dengue, febre chikungunya, e febre pelo vírus Zika,^{5,6-8} a maioria destas doenças, em suas definições, trazem a febre como um dos sintomas característicos – à exceção da rubéola, a qual apresenta febre baixa e precisa estar acompanhada do exantema e da linfadenopatia retroauricular, occipital e cervical, este último presente em uma minoria dos casos identificados de febre pelo vírus Zika.

Neste estudo, não houve amostras reagentes para sarampo e rubéola, corroborando a condição de vacinação dos entrevistados, cuja maioria recebeu vacina dupla viral (sarampo e rubéola) ou tríplice viral (sarampo, caxumba e rubéola). No calendário nacional de imunização, a vacina tríplice viral está indicada a partir dos 12 meses de idade.¹⁷ Também não houve amostras reagentes para parvovírus B19.

Entre os indivíduos que relataram febre baixa, a maioria havia tomado analgésico e antitérmico, o que pode ter resultado na ausência de febre ou presença de febre baixa no momento da aferição da temperatura corporal. Por sua vez, a febre, em algumas doenças como a dengue, exantema súbito, sarampo ou parvovírus, tem duração maior que um dia e reaparece após o uso do analgésico,¹⁸ reforçando os diagnósticos não reagentes para sarampo e parvovírus.

A doença nos casos investigados mostrou-se benigna, havendo registro de apenas uma internação no total dos entrevistados. Na febre pelo vírus Zika, a hospitalização é pouco frequente.¹⁹

Houve acometimento de grande número de articulações, principalmente nas mãos e tornozelos. Sabe-se que agentes virais são implicados na ocorrência aguda ou crônica de manifestações articulares, e as articulações mais atingidas são interfalângianas proximais, metacarpofalângianas, dos joelhos, tornozelos e cotovelos.²⁰

O exantema foi maculopapular em todos os casos, com início no tronco, membros superiores e face/pescoço, evolução difusa e início, principalmente, de forma precoce, na mesma data que os demais sintomas.

Doenças como sarampo, rubéola, parvovírus, dengue, exantema súbito e febre pelo vírus Zika apresentam exantema do tipo maculopapular.^{5,7,21} Na dengue, as lesões são mais comuns na face, tronco e membros, com

ou sem prurido, e início – frequentemente – quando do desaparecimento da febre, por volta do quinto dia. Na febre pelo vírus Zika, as erupções geralmente se espalham pelo tronco e membros, e são pruriginosas, com início no primeiro ou segundo dia.^{5,21}

Na maioria dos hemogramas, não foram observadas alterações relacionadas à contagem de plaquetas, leucócitos e hematócrito. A dengue, por exemplo, pode causar alterações hematológicas detectáveis por hemograma.²²

Entre os entrevistados, o fato de haverem sido incluídas mais mulheres no Rio Grande do Norte e no Maranhão (Barra do Corda e São Luís-MA) pode estar relacionado a sua maior busca pelos serviços de saúde do que os homens, por relatarem com mais facilidade as doenças e por terem maior percepção quanto aos próprios sinais e sintomas.²³

A investigação laboratorial identificou a presença do vírus Zika, além de casos IgM reagentes para dengue, sugerindo reação cruzada. Os resultados apresentados neste trabalho ressaltam a importância da implantação do diagnóstico diferencial para as doenças

exantemáticas. Recomenda-se: implantar protocolo de vigilância sentinela de febre pelo vírus Zika para monitoramento dos casos, de forma oportuna, contribuindo para a adoção precoce e precisa de medidas de controle; e seguir o fluxo laboratorial preconizado no protocolo da vigilância sentinela para o diagnóstico da doença, com o objetivo de identificar circulação viral nos demais estados. Evidencia-se, outrossim, a necessidade de desenvolver testes diagnósticos para febre pelo vírus Zika, com adequada sensibilidade e especificidade, que minimizem a reação cruzada com sorologia para dengue.

Contribuição dos autores

Todos os autores participaram do delineamento do estudo, elaboração do questionário, coleta, análise e interpretação dos dados e redação do conteúdo intelectual do manuscrito.

Todos aprovaram a versão final e assumem a responsabilidade por todos os aspectos do trabalho, garantindo sua precisão e integridade.

Referências

1. Ministério da Saúde (BR). Nota informativa: Ministério da Saúde intensifica medidas de controle da febre Chikungunya. Brasília: Ministério da Saúde; 2014 [citado 2016 jul 19]. Disponível em: <http://portalsaude.saude.gov.br/index.php/cidadao/principal/agencia-saude/14666-ministerio-da-saude-intensifica-medidas-de-controle-da-febre-chikungunya>
2. Silva JA, Ferreira R, Hamidah AM, Pinto Junior VL. Abordagem diagnóstica das doenças exantemáticas na infância. *Rev Med Saude Brasilia*. 2012 jan-abr;1(1):10-9.
3. Silva NVA. Doenças exantemáticas da infância com manifestações orais. [dissertação]. Porto: Universidade do Porto; 2010.
4. Lopes N, Nozawa C, Linhares REC. Características gerais e epidemiologia dos arbovírus emergentes no Brasil. *Rev Pan-Amaz Saude*. 2014 set;5(3):55-64.
5. Ios S, Mallet HP, Goffart IL, Gauthier V, Cardoso T, Herida M. Current Zika virus epidemiology and recent epidemics. *Med Mal Infect*. 2014 Jul;4(7):302-7.
6. Santos APT, Russo DH, Machado BC, Luchs A, Timenetsky MCST, Carmona RCC. Echovírus 6 associado à doença exantemática. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2008 nov-dez;41(6):672-5.
7. Ministério da Saúde (BR). Secretaria de Vigilância em Saúde. Guia de vigilância em saúde. Brasília: Ministério da Saúde; 2014.
8. Ministério da Saúde (BR). Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. Preparação e resposta à introdução do Vírus Chikungunya no Brasil: baseado no livro *Preparación y respuesta ante la eventual introducción del virus chikungunya en las Américas*. Brasília: Ministério da Saúde; 2014.
9. Ministério da Saúde (BR). Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. Nota Informativa nº6/2015 CIEVS/DEVIT/SVS/MS [Internet]. Brasília:Ministério da Saúde; 2015 [citado 2016 jul 19]. Disponível em: <http://www.aeciherj.org.br/publicacoes/Informativos-CCIH/Nota-informativa-6-2015.pdf>
10. Diallo D, Sall AA, Diagne CT, Faye O, Ba Y, Hanley KA, et al. Zika virus emergence in mosquitoes in southeastern Senegal, 2011. *Plos One*. 2014 Oct;9(10):e109442.
11. Hamel R, Dejarnac O, Wichit S, Ekchariyawat P, Neyret A, Luplertlop N, et al. Biology of Zika virus infection in human skin cells. *J Virol*. 2015 Sep;89(17):8880-96.

12. European Centre for Disease Prevention and Control. Rapid risk assessment: Zika virus infection outbreak, French Polynesia: 14 february 2014 [Internet]. Stockholm: European Centre for Disease Prevention and Control; 2014 [cited 2016 Jul 19]. Available from: <http://ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/Zika-virus-French-Polynesia-rapid-risk-assessment.pdf>
13. Faye O, Freire CCM, Iamarino A, Faye O, Oliveira JVC, Diallo M, et al. Molecular evolution of Zika virus during its emergence in the 20th century. *PloS Negl Trop Dis*. 2014 Jan;8(1):e2636.
14. Balm MN, Lee CK, Lee HK, Chiu L, Koay ES, Tang JW. A diagnostic polymerase chain reaction assay for Zika virus. *J Med Virol*. 2012 Sep;84(9):1501-5.
15. Hayes EB. Zika virus outside Africa. *Emerg Infect Dis*. 2009 Sep;15(9):1347-50.
16. Ministerio de Salud (CL). Departamento de Epidemiología. División de Planificación Sanitaria. Virus Zika: informe de situación: información disponible al 20 de marzo del 2014 [Internet]. Santiago: Ministerio de Salud; 2014 [citado 2016 Jul 19]. Disponible en: http://www.sochinf.cl/sitio/templates/sochinf2008/documentos/2014/Informe_situacion_Zika_Isla_de_Pascua.pdf
17. Ministério da Saúde (BR). Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. Manual de normas e procedimentos para vacinação. Brasília: Ministério da Saúde; 2014.
18. Ministério da Saúde (BR). Informações técnicas [Internet]. Brasília: Ministério da Saúde; 2015 [citado 2016 Jul 19]. Disponível em: <http://portalsaude.saude.gov.br/index.php/informacoes-tecnicas-sarampo>
19. Ministério da Saúde (BR). Secretaria de Vigilância em Saúde. Febre pelo vírus Zika: uma revisão narrativa sobre a doença. *Bol Epidemiol*. 2015;46(26):1-7.
20. Oliveira SA, Camacho LAB, Bettini LR, Fernandes DG, Gouvea NAC, Barros RAQ, et al. Manifestações articulares nas viroses exantemáticas. *Rev Soc Bras Med Trop*. 1999 mar-abr;32(2):125-30.
21. Ranie Ralph. *Pediatria: doenças exantemáticas* [Internet]. Vitória: Ranie Ralph, 2016 [citado 2016 jul 19]. Disponível em: <http://ranieralph.com/>
22. Barros LPS, Igawa SES, Jocundo SY, Brito Júnior LC. Análise crítica dos achados hematológicos e sorológicos de pacientes com suspeita de Dengue. *Rev Bras Hematol Hemoter*. 2008 set-out;30(5):363-6.
23. Barros MBA, César CLG, Carandina L, Torre GD. Desigualdades sociais na prevalência de doenças crônicas no Brasil, PNAD-2003. *Cienc Saude Coletiva*. 2006 out-dez;11(4):911-26.

Recebido em 15/06/2016
Aprovado em 20/07/2016