



Revista Prevenção de Infecção e Saúde

The Official Journal of the Human Exposome and Infectious Diseases Network

ARTIGO ORIGINAL

DOI: <https://doi.org/10.26694/repis.v6i0.10816>

O que esperar de uma epidemia viral emergente: a experiência brasileira com o vírus Zika

What to expect from a viral emerging epidemics: the Brazilian experience with the Zika virus

Qué esperar de una epidemia viral emergente: la experiencia brasileña con el virus Zika

Anderson Luiz Pena da Costa^{1,2}, Antonio Carlos Freitas Sousa³

Como citar este artigo:

da Costa ALP, Sousa ACF. What to expect from a viral emerging epidemics: the Brazilian experience with the Zika virus. Rev Pre Infec e Saúde [Internet]. 2020;6:10816. Available from: <https://revistas.ufpi.br/index.php/nupcis/article/view/10816> DOI: <https://doi.org/10.26694/repis.v6i0.10816>

¹ Collegiate of Pharmacy of The Macapá Institute of High Education - IMMES, Macapá, Amapá, Brasil.

² Post-Graduation Program in Pharmaceutical Sciences (PPGCF), Federal University of Amapá - UNIFAP, Macapá, Amapá, Brasil.

³ Post-Graduation Program in Animal Sciences (PPGCA), Maranhão State University- UEMA, São Luís, Maranhão, Brasil.

ABSTRACT

Introduction: The transformations that the world population has been going through as a result of the processes of globalization and urbanization have also changed the dynamics of transmission of many infectious diseases, as well as their epidemiological profiles. In this context, this work proposes a reflection on the evolutionary aspects of emerging viral pathogens and factors that can contribute to reemergence events.

Outline: This article brings reflections from the authors about the scientific literature, addressing ecological and evolutionary factors that may occur in cases of viral emerging pathogens according to the experience acquired after the Zika epidemic in Brazil. **Results:** The evolutionary mechanism by which viral agents evolve and acquire new structural and pathological properties also contributes to the decline in the number of cases in conjunction with preventive measures; and the biological diversity of vectors and possible candidates for intermediate hosts represents a factor that can contribute to the occurrence of epidemic events of reemergence. **Implications:** Analyzes focusing on the evolutionary aspects of viral agents can contribute to the early recognition of new symptoms, and identification of possible candidates for reservoir hosts, consequently, contributing to the prevention of reemergence events.

DESCRIPTORS

ZikV; Biological Evolution; Emergent viruses; Epidemics.

Autor correspondente:

Anderson Luiz Pena da Costa
Endereço: Rua Jovino Dinoá, 2085, Central
CEP 68900-075 – Macapá, Amapá, Brasil
Telefone: +55 (96) 3223-4244
E-mail: pena.pharmacist91@gmail.com

Submetido: 2020-06-06
Aceito: 2020-06-13

INTRODUÇÃO

O zika vírus é uma entidade biológica pertencente ao gênero viral flavivirus, que atualmente apresenta grande preocupação médica devido à última epidemia nas Américas de uma doença viral aguda conhecida como febre zika, transmitida pelo mosquito *Aedes aegypti* e associada a inúmeros surtos de microcefalia em diversos países da América do Sul, principalmente no Brasil, sendo considerado um problema de saúde pública devido à amplitude da distribuição do vetor.¹

No Brasil, a febre causada pelo vírus zika passou a ser uma doença de notificação compulsória desde a portaria 204 de 17 de fevereiro de 2017 do Ministério da Saúde², reforçando as recomendações da Organização Mundial da Saúde,³ o que demonstra preocupação nacional e internacional em relação às novidades agregadas à história natural da doença, incluindo rotas de transmissão, gravidade clínica, malformações congênitas, autoimunidade e complicações neurológicas, junto a ausência de informações sobre os fatores de risco, períodos de doença (incubação, doença, transmissibilidade e períodos de cura), opções de tratamentos farmacológicos, a ambiguidade dos exames laboratoriais para diagnóstico, estratégias de desenvolvimento de vacinas, interações do vírus com outros arbovírus e controle do vetor.

Ressaltando que algumas das lacunas levantadas pela organização mundial de saúde, como microcefalia e distúrbios neurológicos relacionados ao zika, foram relatadas por diversos cientistas que demonstraram por meio de ensaios moleculares, modelos animais e análises clínico-patológicas, a associação entre essas condições e a vírus.⁴⁻⁷ Nesse contexto, este trabalho tem como objetivo apresentar perspectivas sobre as forças motrizes dos processos evolutivos e o que esperar de uma epidemia viral ou evento pandêmico em uma população grande e geneticamente diversa como a brasileira no que diz respeito da evolução viral.

EPIDEMIOLOGIA DA FEBRE ZIKA NO BRASIL

De acordo com dados secundários da Vigilância em Saúde do Brasil, foram registrados² 108.886 casos de zika em 2016 e 15.518 casos em 2017, sendo a maior quantidade de casos registrados em 2016 nas regiões Sudeste n=91.340, Nordeste n=72.972 e Centro-Oeste n=33.661, e o mais baixo no Sul n=821 e Norte n=12.072. Já no ano de 2017, as maiores frequências foram registradas nas regiões Centro-Oeste n=5.569, seguida das regiões Nordeste n=4.562, Sudeste n=2.878 e Norte n=2.438, permanecendo a região Sul n=71 com o menor número de casos registrados.

No entanto, o número de casos não é um indicador muito seguro para a análise da distribuição da doença em cada região do país, pois é um parâmetro que considera apenas as frequências de casos, desconsiderando o tamanho das populações de cada região, o que torna a incidência uma medida epidemiológica mais adequada para a formulação de informações sobre os novos casos de zika nas populações de cada região brasileira no intervalo de tempo analisado, tornando-se também mais adequada para a formulação da hipótese sobre a epidemia no Brasil.

No ano de 2016, a incidência de febre zika no país por 100.000 habitantes foi de 102,3, e as regiões brasileiras com maior incidência foram Centro-Oeste com valor de 214,9, Nordeste com 128,2 e Sudeste com 105,8, e aquelas com as menores incidências foram Norte com 68,2 e Sul com 2,8, enquanto no ano de 2017 a incidência por 100.000 habitantes no país caiu para 7,5, com as maiores taxas nas regiões Centro-Oeste foram 35,6, Norte 13,8 e Nordeste 8; e as menores incidências foram registradas nas regiões Sul 0,2 e Sudeste 3,3.

Esses dados epidemiológicos secundários sugerem que possa existir um fator de proteção genético ou ambiental contra a infecção por ZKIV na população Sul do Brasil, como abordado por Karlsson

et al. e Costa et al.⁸⁻⁹ no que diz respeito aos fatores que influenciam a suscetibilidade e resistência do hospedeiro à infecção, o que deve ser melhor investigado. Além disso, é possível que os serviços epidemiológicos desta região possam ter tido problemas com subnotificação de casos, Como reportado na região Nordeste, principalmente nos estados da Bahia e Pernambuco no ano de 2015.¹⁰

Ressaltando que as respostas imunológicas do hospedeiro contra o patógeno representam uma força motriz para a evolução biológica, pois de acordo com a hipótese da rainha vermelha, a dinâmica patógeno-hospedeiro ocorre em regime dinâmico de coevolução, na qual o agente infeccioso evolui para superar a imunidade do hospedeiro, e o hospedeiro evolui para resistir ao patógeno.¹¹ Neste sentido, os dados epidemiológicos mostram que o zika vírus encontrou inúmeras possibilidades de evoluir.

FORÇAS MOTORAS DA EVOLUÇÃO BIOLÓGICA

O vírus zika é conhecido como o agente etiológico de uma doença febril de transmissão vetorial que, na maioria das vezes, é autolimitada e não acarreta riscos à vida. No entanto, após os surtos nos anos de 2015-2017 no continente americano, muitos casos de microcefalia e síndrome de Guillain-Barré pós-viremia foram relatados, bem como diferentes vias de transmissão que incluem a via sexual, vertical da mãe para o filho e por transfusão de sangue.¹²

Junto com essas novas características observadas na história natural da doença zika, muitas diferenças moleculares entre o genoma viral e as estruturas proteicas das cepas antes e depois do epidemia foram detectadas, evidenciando mutações em análises filogenéticas,¹³ e análises de proteínas como a proteína E, que devido a mutações, se tornou resistente a temperaturas da ordem de 40° C por causa de uma ligação de hidrogênio entre os resíduos Gln350 e Thr351,¹⁴ sendo também reportado neurotropismo acentuado em função de uma

glicosilação do resíduo Asn154.¹⁵ Havendo estudos bioquímicos que indicam aumento na capacidade do vírus de evadir a resposta imune devido a mutações na proteína NS1 que aumentam a capacidade do vírus infectar o organismo.¹⁶

Essas novas propriedades bioquímicas e patológicas podem ser vistas através de uma perspectiva ecológica e evolutiva, onde a competição de diferentes arbovírus por hospedeiros humanos pode ser considerada um importante fator biológico que pode ter promovido processos evolutivos responsáveis pelas características dos casos observados de febre zika no Brasil.

De acordo com Wagoner e Pinsky,¹⁷ o ZIKV apresenta distribuição por áreas do mundo onde o DENV é comum (incluindo o Brasil), e a associação entre ZIKV e microcefalia provavelmente seja consequência de sua introdução em uma população nunca exposta ao ZIKV, ou com padrões de imunidades únicos contra flavivírus, que podem atuar modulando a patogênese do ZIKV.¹²

Ainda seguindo a mesma linha de raciocínio, é significativo apontar que uma cepa asiática do CHIKV foi introduzida nas Américas pelo Caribe em 2013, e os primeiros casos autóctones brasileiros foram relatados, e, no mesmo ano, outra cepa de CHIKV das regiões leste, centro e sul da África foram detectadas no Estado da Bahia, e desde então, ambas as cepas (africanas e asiática) foram detectadas em diferentes regiões do Brasil.¹⁸ Destacando que o surto de CHIKV ocorreu em concomitância com a epidemia de ZIKV.

Neste sentido, em países como na Colômbia, na Polinésia Francesa e na Nova Caledônia, já foram relatados casos de coinfeção do ZIKV com outros arbovírus como DENV e CHIKV,¹⁹ sendo a cocirculação e coinfeção do ZIKV com outros vírus um fator inevitável e de impacto imprevisível na resposta do sistema imunológico do hospedeiro, também representando um desafio para o desenvolvimento de vacinas para o controle da doença devido às substanciais semelhanças genéticas e bioquímicas entre os flavivírus,²⁰ assim como pela pressão

evolutiva que o sistema imunológico impõe contra os patógenos virais.

Por outro lado, a interação ecológica entre ZIKV, vetor e o hospedeiro humano; onde diferentes vírus competem pelo mesmo vetor, a evolução biológica dos organismos envolvidos nesta tríade pode gerar impactos nas taxas de transmissibilidade.

De acordo com estudo experimental realizado por Göertz et al.,²¹ é demonstrado que o mosquito *Aedes aegypti* é competente para transmitir os vírus - chikungunya e zika - simultaneamente, mas o inseto é mais eficiente na transmissão do vírus zika, devido à glândula salivar do mosquito que atua como uma barreira mais forte ao chikungunya e mais fraca ao zika no momento em que o inseto se alimenta, dando cabimento à hipótese de que a introdução do ZIKV na América exigiu do vírus certo grau de adaptação genética ao vetor, adquirindo também atributos que lhe proporcionaram maior transmissibilidade ao homem.

Nesse contexto, é possível observar esse efeito positivo pelos diferentes valores do número reprodutivo básico (R0) do ZIKA, calculados em um estado brasileiro onde o DENV é endêmico (No Rio de Janeiro ZIKV R0= 2,33; DENV R0= 1,70),²² valores mais altos encontrados em diferentes localidades como Salvador com um Ro mediano de 4,3, Suriname com Ro de 6,0,²³ e em Barranquilla na Colômbia onde um valor de R0 igual a 3,8 foi estimado.²⁴

Ressaltando que existem demonstrações experimentais de que o vírus pode infectar primatas não humanos, sendo que a América do Sul possui uma grande diversidade de primatas não humanos, principalmente no Brasil,²⁵⁻²⁷ onde a suscetibilidade desses animais a infecção pelo ZIKV implica possibilidade de eventos de reemergência de doença devido ao papel desses animais como reservatórios.

EVIDÊNCIA MOLECULAR DA EVOLUÇÃO BIOLÓGICA DO VÍRUS ZIKA

Uma vez dentro do hospedeiro, o vírus se liga às suas células por meio da proteína do envelope (E),

que é a maior proteína de superfície do vírion e tem a função de adesão, internalização, fusão e entrada do vírus na membrana celular, sendo esta proteína dispostas na superfície do capsídeo viral com ancoragem mediada por hélices transmembrana na porção externa da bicamada fosfolipídica derivada da célula hospedeira que circunda o capsídeo, conferindo-lhe formato esférico quando observado por microscopia eletrônica.^{28,13}

Neste contexto, a conformação tridimensional da proteína E apresenta três domínios ricos em folha beta, que são: O domínio I, que possui um motivo do tipo barril β ; o domínio II que se apresenta como um dedo alongado e possui uma haste de 48 resíduos que conecta o ectodomínio ZIKV-E dobrado de forma estável com a âncora transmembrana C-terminal; e o domínio III que é semelhante a uma imunoglobulina.²⁹ Além disso, existem diferentes perfis de glicosilação existentes entre os vírus da família Flaviviridae e entre as cepas de ZIKV,¹³ apontando Kostyuchenko et al.¹⁴ que a glicosilação na posição Asn154 torna o Zika vírus filogeneticamente mais próximo de vírus neurovirulento como o vírus da encefalite japonesa e o vírus do oeste do Nilo.

Neste sentido, é importante observar que o Zika vírus possui alta capacidade de recombinação homóloga, ou seja, é um vírus capaz de produzir inúmeras variantes da mesma proteína, mas conservando sua estrutura, porém, conferindo-lhe novas propriedades funcionais,¹³ que podem aumentar sua adaptabilidade ao vetor e sua virulência frente o hospedeiro humano.

Por tanto, a ocorrência generalizada de microcefalia no continente americano sugere a possibilidade de mutações envolvendo glicosilações da proteína E, conforme descrito por Kostyuchenko et al.,¹⁴ ou variações fenotípicas da proteína E com propriedades semelhantes às observadas na proteína E de outros vírus com maior neurotropismo.

Nesse contexto, Wang et al.¹³ detectaram mutações conservadas entre os genomas de cepas de Zika, e mutações específicas em determinadas cepas,

como as mutações nas posições 550, 1143, 1209 e 2831 que estão presentes nas cepas variantes da cepa asiática ZIKV2015; enquanto a cepa brasileira NatalRGN possui mutações únicas nas posições 940, 1027 e 2831, assim como a cepa ZIKV BeH823339 que possui mutações específicas nas posições 337, 354, 358, 545, 984, 1440 e 2800. Indicando que após a entrada do patógeno no Brasil, o vírus se diferenciou da cepa primária e adquiriu novas propriedades estruturais e patológicas. O que é confirmado por outras análises filogenéticas de diferentes cepas isoladas na América Latina que revelaram diversificação do vírus em pelo menos cinco clusters genéticos diferentes, também sendo encontradas substituições de aminoácidos da proteína E e na proteína de membrana.³⁰

Kostyuchenko et al.¹⁴ também demonstrou que uma mutação resultando na inserção de Ala340 na posição terminal do domínio III permite que a proteína forme ligações de hidrogênio entre os resíduos Gln350 e Thr351 entre as porções CD-loop próximas ao domínio III, que proporciona maior estabilidade térmica à proteína E em temperaturas próximas a 40°C, mantendo a viabilidade do vírus Zika em ambientes hostis como saliva, sêmen e urina, permitindo a possibilidade de transmissão sexual devido à manutenção da viabilidade das partículas virais após o episódio febril, principalmente nos testículos, onde a natureza imunológica do órgão permite a transmissão do vírus por via sexual. Destacando que também há relato de transmissão através da amamentação.¹⁰

Ressaltando que as mutações e alterações fenotípicas detectadas na proteína E do vírus zika são relevantes, uma vez que esta proteína é responsável pela ligação do vírus às células alvo e também por ativar a resposta inflamatória, que é a causa dos sintomas, onde a regulação da resposta imune adaptativa, mediada pela apresentação de antígenos por leucócitos com subsequente produção de anticorpos e citocinas possa está associada à síndrome de Guillain-Barré, enquanto a ativação dos

módulos responsáveis pela regulação da apoptose nas células gliais possa está associada à microcefalia.¹³

O QUE ESPERAR DE EVENTOS EPIDÊMICOS DE PATOLOGIAS VIRAIS

Considerando os pontos expostos acima destacando que no Brasil outros arbovírus competem pelo mesmo vetor, a população de hospedeiros é grande e possui grande diversidade genética, no caso de um vírus emergente como o ZIKV na epidemia de 2015 a 2017, espera-se a produção de variantes virais de maior virulência e patogenicidade no curso do evento epidêmico.

Pois naturalmente, os vírus em seu processo de replicação geram mutantes que na maioria dos casos são incapazes de serem transmitidos e de causar doenças entre os hospedeiros. Esses mutantes são eliminados da população viral por eventos estocásticos chamados gargalo de garrafa, que inicialmente reduzem a diversidade viral por mecanismo de deriva genética quando o gargalo da garrafa se encontra estreito na população de hospedeiros. O que assegura a interação exclusiva de variantes com elevada transmissibilidade e patogenicidade com o hospedeiro (e vetores no caso dos arbovírus), sendo estas variantes sujeitas a processos de refinamento por meio da seleção imposta por fatores ambientais, as respostas imunológicas da população de hospedeiros, estresses ambientais, assim como a competição com outros agentes infecciosos.³¹⁻³²

Mas também deve-se observar que o aumento da diversidade genética quando o gargalo da garrafa na população hospedeira se amplia implica em aumento de mutações defeituosas devido ao efeito catraca de mullers,³¹ que junto a fatores como redução de indivíduos suscetíveis à infecção na população, por morte, imunidade adquirida e alterações comportamentais contribui para o fim de uma epidemia.⁹

No entanto, no curso evolutivo de um vírus durante uma epidemia em uma grande população como a do Brasil, considerando a competição do

patógeno viral emergente com outros vírus endêmicos, também se pode esperar a possibilidade de surgimento de quasiespécies virais que podem

encontrar novos hospedeiros em populações de animais silvestres ou domésticos, e assim iniciar eventos de reemergência.

RESUMO

Introdução: As transformações pelas quais vem passando a população mundial em decorrência dos processos de globalização e urbanização também alteraram a dinâmica de transmissão de muitas doenças infecciosas, bem como seus perfis epidemiológicos. Nesse contexto, este trabalho propõe uma reflexão sobre os aspectos evolutivos de patógenos virais emergentes e fatores que podem contribuir para eventos de reemergência. **Delineamento:** Este artigo traz reflexões dos autores sobre a literatura científica, abordando fatores ecológicos e evolutivos que podem ocorrer nos casos de surgimento de patógenos virais emergentes de acordo com a experiência adquirida após a epidemia de Zika no Brasil. **Resultados:** O mecanismo evolutivo pelo qual os agentes virais evoluem e adquirem novas propriedades estruturais e patológicas também contribui para a diminuição do número de casos em conjunto com medidas preventivas; e a diversidade biológica de vetores e possíveis candidatos a hospedeiros intermediários representa um fator que pode contribuir para a ocorrência de eventos epidêmicos de reemergência. **Implicações:** Análises com foco nos aspectos evolutivos dos agentes virais podem contribuir para o reconhecimento precoce de novos sintomas, e identificação de possíveis candidatos a hospedeiros reservatórios, consequentemente, contribuindo na prevenção de eventos de reemergência.

DESCRITORES

Zika virus; Evolução Biológica; Vírus emergente; Epidemias.

RESUMEN

Introducción: Las transformaciones que ha venido atravesando la población mundial como consecuencia de los procesos de globalización y urbanización también han alterado la dinámica de transmisión de muchas enfermedades infecciosas, así como sus perfiles epidemiológicos. En este contexto, este trabajo propone una reflexión sobre los aspectos evolutivos de los patógenos virales emergentes y los factores que pueden contribuir a los eventos de reemergencia. **Diseño:** Este artículo trae reflexiones de los autores sobre la literatura científica, abordando factores ecológicos y evolutivos que pueden ocurrir en casos de aparición de patógenos virales de acuerdo con la experiencia adquirida después de la epidemia de Zika en Brasil. **Resultados:** El mecanismo evolutivo por el cual los agentes virales evolucionan y adquieren nuevas propiedades estructurales y patológicas también contribuye a reducir el número de casos en conjunto con las medidas preventivas; y la diversidad biológica de vectores y posibles candidatos para huéspedes intermediarios representa un factor que puede contribuir a la ocurrencia de eventos de reemergencia epidémica. **Implicaciones:** Los análisis que se centran en los aspectos evolutivos de los agentes virales pueden contribuir al reconocimiento temprano de nuevos síntomas, y en la identificación de posibles candidatos para huéspedes reservorios, en consecuencia, contribuyendo a la prevención de eventos de emergencia.

DESCRIPTORES

Virus Zika; Evolución Biológica; Virus emergente; Epidemias.

REFERÊNCIAS

1. Butler D. Zika virus: Brazil's surge in small-headed babies questioned by report. *Nature*. 2016;530(7588):13–4.
2. SECRETARIA DE VIGILÂNCIA EM SAÚDE B. Epidemiológico [Internet]. Vol. 48. 2017. Available from: <http://portalarquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2017/agosto/29/2017-026-Monitoramento-dos-casos-de-dengue-febre-de-chikungunya-e-febre-pelo-virus-Zika-ate-a-Semana-Epidemiologica-33-de-2017.pdf>
3. Gardner TJ, Diop OM, Jorba J, Chavan S, Ahmed J, Anand A, et al. Weekly epidemiological record Relevé épidémiologique hebdomadaire. 2018;(15):185–200.
4. Mlakar J, Korva M, Tul N, Popović M, Poljšak-Prijatelj M, Mraz J, et al. Zika virus associated with microcephaly. *N Engl J Med*. 2016;374(10):951–8.
5. Solomon IH, Milner DA. Neuropathology of Zika Virus Infection. *J Neuroinfectious Dis* [Internet]. 2016;7(2):16–8. Available from: <https://www.omicsonline.com/open-access/neuropathology-of-zika-virus-infection-2314-7326-1000220.php?aid=75556>
6. Meertens L, Labeau A, Dejarnac O, Cipriani S, Sinigaglia L, Bonnet-Madin L, et al. Axl Mediates ZIKA Virus Entry in Human Glial Cells and Modulates Innate Immune Responses. *Cell Rep*. 2017;18(2):324–33.
7. Rosenberg AZ, Weiying Y, Hill DA, Reyes CA, Schwartz DA. Placental pathology of zika virus: Viral infection of the placenta induces villous stromal macrophage (Hofbauer Cell) proliferation and hyperplasia. *Arch Pathol Lab Med*. 2017;141(1):43–8.
8. Karlsson EK, Kwiatkowski DP, Sabeti PC. Natural selection and infectious disease in human populations. *Nat Rev Genet*. 2014;15(6):379–93.
9. Costa ALP, Neto OAR, Silva-Júnior ACS. Conditioners of the infectious diseases dynamics. *Estação Científica (UNIFAP)*. 2019;8(3):09.

10. de Brito CAA, Cordeiro MT. One year after the Zika virus outbreak in Brazil: From hypotheses to evidence. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2016;49(5):537–43.
11. Parratt SR, Numminen E, Laine A-L. Infectious Disease Dynamics in Heterogeneous Landscapes. *Annu Rev Ecol Evol Syst* [Internet]. 2016;47(1):283–306. Available from: <http://www.annualreviews.org/doi/10.1146/annurev-ecolsys-121415-032321>
12. Lazear HM, Diamond MS. Zika Virus: New Clinical Syndromes and Its Emergence in the Western Hemisphere. *J Virol*. 2016;90(10):4864–75.
13. Wang A, Thurmond S, Islas L, Hui K, Hai R. Zika virus genome biology and molecular pathogenesis. *Emerg Microbes Infect* [Internet]. 2017;6(3):1–6. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/emi.2016.141>
14. Kostyuchenko VA, Lim EXY, Zhang S, Fibriansah G, Ng TS, Ooi JSG, et al. Structure of the thermally stable Zika virus. *Nature* [Internet]. 2016;533(7603):425–8. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/nature17994>
15. Sirohi D, Chen Z, Sun L, Klose T, Pierson TC, Rossmann MG, et al. The 3.8 Å resolution cryo-EM structure of Zika virus. *Science* (80-). 2016;352(6284):467–70.
16. Xia H, Luo H, Shan C, Muruato AE, Nunes BTD, Medeiros DBA, et al. An evolutionary NS1 mutation enhances Zika virus evasion of host interferon induction. *Nat Commun* [Internet]. 2018;9(1). Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/s41467-017-02816-2>
17. Waggoner JJ, Pinsky BA. Zika virus: Diagnostics for an emerging pandemic threat. *J Clin Microbiol*. 2016;54(4):860–7.
18. Figueiredo LTM. Large Outbreaks of Chikungunya Virus in Brazil Reveal Uncommon Clinical Features and Fatalities. *Rev Soc Bras Med Trop* [Internet]. 2017;50(5):583–4. Available from: <https://doi.org/10.1590/0037-8682-0397-2017>
19. Villamil-Gómez WE, Rodríguez-Morales AJ, Uribe-García AM, González-Arismendy E, Castellanos JE, Calvo EP, et al. Zika, dengue, and chikungunya co-infection in a pregnant woman from Colombia. *Int J Infect Dis* [Internet]. 2016 Oct;51:135–8. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1201971216311250>
20. Rothan HA, Bidokhti MRM, Byrareddy SN. Current concerns and perspectives on Zika virus co-infection with arboviruses and HIV. *J Autoimmun* [Internet]. 2018;89:11–20. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jaut.2018.01.002>
21. Göertz GP, Vogels CBF, Geertsema C, Koenraadt CJM, Pijlman GP. Mosquito co-infection with Zika and chikungunya virus allows simultaneous transmission without affecting vector competence of *Aedes aegypti*. *PLoS Negl Trop Dis*. 2017;11(6):1–22.
22. Villela DAM, Bastos LS, De Carvalho LM, Cruz OG, Gomes MFC, Durovni B, et al. Zika in Rio de Janeiro: Assessment of basic reproduction number and comparison with dengue outbreaks. *Epidemiol Infect*. 2017;145(8):1649–57.
23. Shutt DP, Manore CA, Pankavich S, Porter AT, Del Valle SY. Estimating the reproductive number, total outbreak size, and reporting rates for Zika epidemics in South and Central America. *Epidemics* [Internet]. 2017;21:63–79. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.epidem.2017.06.005>
24. Towers S, Brauer F, Castillo-Chavez C, Falconar AKI, Mubayi A, Romero-Vivas CME. Estimate of the reproduction number of the 2015 Zika virus outbreak in Barranquilla, Colombia, and estimation of the relative role of sexual transmission. *Epidemics* [Internet]. 2016 Dec;17:50–5. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.epidem.2016.10.003>
25. Vanchiere JA, Ruiz JC, Brady AG, Kuehl TJ, Williams LE, Baze WB, et al. Experimental Zika virus infection of neotropical primates. *Am J Trop Med Hyg*. 2018;98(1):173–7.
26. Maness NJ, Schouest B, Singapuri A, Dennis M, Gilbert MH, Bohm RP, et al. Postnatal Zika virus infection of nonhuman primate infants born to mothers infected with homologous Brazilian Zika virus. *Sci Rep*. 2019;9(1):1–9.
27. Pedersen AB, Davies TJ. Cross-species pathogen transmission and disease emergence in primates. *Ecohealth*. 2009;6(4):496–508.
28. Dai L, Wang Q, Qi J, Shi Y, Yan J, Gao GF. Molecular basis of antibody-mediated neutralization and protection against flavivirus. *IUBMB Life*. 2016;783–91.
29. Dai L, Song J, Lu X, Deng YQ, Musyoki AM, Cheng H, et al. Structures of the Zika Virus Envelope Protein and Its Complex with a Flavivirus Broadly Protective Antibody. *Cell Host Microbe* [Internet]. 2016;19(5):696–704. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.chom.2016.04.013>
30. Simón D, Fajardo A, Moreno P, Moratorio G, Cristina J. An evolutionary insight into Zika virus strains isolated in the Latin American region. *Viruses*. 2018;10(12):0–1.
31. McCrone JT, Lauring AS. Genetic bottlenecks in intraspecies virus transmission. *Curr Opin Virol*. 2018;28(734):20–5.
32. Zwart MP, Elena SF. Matters of Size: Genetic Bottlenecks in Virus Infection and Their Potential Impact on Evolution. *Annu Rev Virol*. 2015;2(1):161–79.
33. Li H, Roossinck MJ. Genetic Bottlenecks Reduce Population Variation in an Experimental RNA Virus Population. *J Virol*. 2004;78(19):10582–7.

COLABORAÇÕES

Todos os autores concordam e se responsabilizam pelo conteúdo dessa versão do manuscrito a ser publicada.

AGRADECIMENTOS

Não se aplica.

DISPONIBILIDADE DOS DADOS

Não se aplica.

FONTE DE FINANCIAMENTO

Não se aplica.

CONFLITOS DE INTERESSE

Não há conflitos de interesses a declarar.