

Revisão e diretrizes sobre a transmissão sexual de zika*Review and guidelines about sexual transmission of zika*Helena Andrade Brígido^{1,2,4}, Amanda Azevedo Bastos da Silva Santos³¹ Universidade Federal do Pará (UFPA), Instituto de Ciências da Saúde, Docência de Doenças Infecciosas e Parasitárias, Belém, PA.² Centro Universitário do Estado do Pará (CESUPA), Docência do Internato do Curso de Medicina, Belém, PA.³ Universidade da Amazônia, Graduação em Enfermagem, Belém, PA.⁴ Autor para correspondência (*Author for correspondence*): brigidoh@ufpa.br**RESUMO**

A primeira detecção de caso confirmado da infecção pelo vírus zika fora de regiões endêmicas e epidêmicas ocorreu em novembro de 2013. A partir de então, vários casos foram relatados em viajantes. A principal transmissão é vetorial por picada de inseto do gênero *Aedes*; o vírus foi encontrado no suor, em secreção vaginal e no sêmen. A transmissão sexual do vírus zika é possível e mais comum do que havia sido previsto anteriormente. Diante dos casos publicados e confirmados, considera-se que zika é uma infecção sexualmente transmissível. O objetivo do estudo é de divulgar e orientar sobre a via sexual de infecção por zika. A metodologia foi de revisão da literatura sobre os casos relatados de transmissão sexual do agente. Observou-se descrições diversas da forma de transmissão via vaginal, anal e possivelmente oral de homem-mulher, homem-homem, mulher-homem. É preciso haver informações para a população das áreas endêmicas e para os viajantes sobre os riscos desse tipo de transmissão aliado à disponibilização de preservativos além de outras medidas contraceptivas. A identificação de transmissão sexual de zika possibilita que medidas preventivas sejam incorporadas aos programas de controle de infecções sexualmente transmissíveis/Aids pela experiência em educação sexual e para mobilizar equipes multidisciplinares para um adequado aconselhamento e acompanhamento.

Palavras-chave: Zika, Epidemiologia, transmissão sexual.**ABSTRACT**

The first confirmed case detection of infection for zika virus outside of endemic and epidemic regions occurred in November 2013. Since then, several cases have been reported in travelers. The main transmission is vectorial by insect bite of the *Aedes* genus; the virus was found in sweat, vaginal secretion and semen. The sexual transmission of zika virus is possible and most common than previously had been predicted. Beside the published and confirmed cases, the zika virus can be considered sexually transmitted. The objective of this study is to promote and advise on the sexual route of zika infection. The methodology was a literature review of reported cases of sexually transmitted agent. There were several descriptions of the form transmission of vaginal, anal and possibly oral man-woman, man-man and woman-man. There needs to have information for populations of endemic areas and for travelers about the risks of this kind of transmission combined with the availability of condoms and other contraceptives measures. The identification of sexual transmission of zika virus enables preventive measures into control programs for sexually transmitted infections/Aids for the experience in sexual education and for mobilize multidisciplinary teams for appropriate advice and support.

Key-words: Zika, Epidemiology, Sexual transmission..

INTRODUÇÃO

O vírus zika (ZIKV), foi isolado pela primeira vez no macaco *Rhesus* sentinela na floresta Zika. Causa uma arbovirose pertencente ao gênero flavivírus, família *Flaviviridae* (Dick, 1953; Fallon, 2016). Os casos em humanos foram inicialmente observados na África e Sudeste da Ásia (Musso & Gubler, 2016) expandindo para a África Oriental (Smithburn, 1952), Egito e Índia (Smithburn, 1954), Tailândia e outros países da África (Pond, 1963). Em 2007, de forma inesperada foram encontrados em várias ilhas no Estado de Yap, Estados Federados da Micronésia (Duffy et al., 2009; Cao-Lormeau et al., 2014). Os primeiros registros nas Américas ocorreram na Bahia (Campos et al., 2015) expandindo para a Colômbia, em outubro de 2015, alcançando inúmeros países da América Latina e Central (MMWR, 2016).

A primeira detecção de caso confirmado de infecção por ZIKV fora de regiões endêmicas e epidêmicas ocorreu em novembro de 2013, em um viajante da Alemanha retornando da Tailândia (Tappe et al., 2014). Outro viajante, em março de 2015 apresentou em Florença, Itália, um quadro de febre, exantema eritematoso pruriginoso, conjuntivite, edema doloroso de mãos e pés. O paciente retornou de Salvador, Bahia, Brasil. Apresentou leucopenia e trombocitopenia. Foi testado para anticorpos contra o vírus da dengue, chikungunya, febre amarela, vírus do Nilo Ocidental, vírus da encefalite japonesa, parvovírus B19, herpes vírus humano 6 (HHV6) e HIV. Encontrado resultado reagente para anticorpos anti-ZIKV-IgM e IgG, sugerindo ZIKV- infecção aguda ou recente coletada quatro dias após os sintomas e com aumento de três vezes mais no título de anticorpos após 26 dias (Zammarchi et al., 2015).

A transmissão principal é vetorial por picada de inseto do gênero *Aedes*. Foi confirmada a presença do vírus no leite materno, no sêmen, urina, sangue, saliva e fluido vaginal (Musso, et al., 2015a). Há constatação de transmissão por transfusão de hemoderivados, vertical e por relação sexual (Motta et al., 2016).

Em 2013 foi detectada a presença de ZIKV em secreção vaginal de macacas *Rhesus* proveniente da Polinésia Francesa (Dudley et al., 2016). Yockey e colaboradores (2016) realizaram estudo experimental em rato com inoculação de vírus zika na mucosa vaginal dos animais constatando a presença viral por até 4 a 5 dias, assim como estudos semelhantes de Tang e colaboradores (2016). A presença do vírus no leite materno, sêmen, urina, sangue, saliva e fluido vaginal foram confirmados (Visseaux et al., 2016).

Estudos experimentais de inoculação de vírus zika em ratos realizados por Duggal e colaboradores (2017) demonstraram que a infecção viral ocorreu após 7 a 21 dias após o procedimento. Foi constatado que 73% dos ratos machos transmitiram a infecção para as fêmeas previamente saudáveis.

O vírus pode ser transmitido entre primatas humanos como uma infecção sexualmente transmissível antes, durante ou após a regressão do quadro clínico (Petersen, 2016), não devendo ser subestimada (Allard et al., 2016).

Segundo a Organização Mundial de Saúde (2016a), as evidências demonstram que a transmissão sexual do vírus zika é possível e mais comum do que havia sido previsto anteriormente. Diante dos casos publicados e confirmados, considera-se que zika é uma infecção sexualmente transmissível.

Em 2015, Towers e colaboradores (2016) realizaram estudo analisando modelo sobre risco exclusivo de transmissão sexual de zika. Os resultados demonstram estimativa acima de 47% dos casos na cidade de Barranquilla (Colômbia).

Em 2015, Towers e colaboradores (2016) realizaram estudo analisando modelo sobre risco exclusivo de transmissão sexual de zika. Os resultados demonstram estimativa de 23% (IC 95% 1-47%) dos casos na cidade de Barranquilla (Colômbia). Gao et al. (2016) estimaram que a via sexual ocorre em 3% dos casos (IC95%: 0,1-46%) em um modelo calibrado para dados epidemiológicos do

Brasil, Colômbia e El Salvador. Towers et al. (2016) ajustaram a metodologia proposta por Gao et al. e passaram a estimar cerca de 9% dos casos de ZIKV transmitidos sexualmente. A transmissão sexual do ZIKV foi documentada em vários países: Estados Unidos, Itália, França, Alemanha, Nova Zelândia, Argentina, Chile, Peru, Portugal, Canadá e Espanha, segundo a Organização Mundial de Saúde (2016b).

Na França continental, Septfons e colaboradores (2016) verificaram que, no período de janeiro a julho de 2016, 57% das notificações de zika eram em mulheres de um total de 357 casos. A idade média dos casos foi de 45 anos. Entre os 625 casos, 617 (99%) relataram viagem recente para uma área com transmissão ativa de ZIKV e 8 (1%) tiveram zika após uma relação sexual com viajantes infectados, incluindo um homem assintomático.

Em áreas endêmicas é difícil documentar a transmissão sexual devido a presença do vetor no meio ambiente. Os registros na literatura somente foram possíveis com a detecção clínico laboratorial em parceiros de viajantes que retornaram ao local de origem e que tiveram intercurso sexual (D'Ortenzio et al., 2016; Venturi et al., 2016).

No Brasil, Coelho et al. (2016a) sugerem que a transmissão sexual pode desempenhar um fator importante na transmissão de ZIKV e que tem contribuído para uma proporção mais elevada de casos em mulheres. Nos casos encontrados no Rio de Janeiro, os pesquisadores, mesmo após correção do viés de grávidas com zika, encontraram 90% mais casos de mulheres do que em homens e na faixa etária sexualmente ativa.

A Organização Panamericana de Saúde define caso de transmissão sexual de zika quando há quadro clínico de febre exantemática com diagnóstico pelo vírus em uma pessoa cujo único fator de risco conhecido é o contato sexual com um parceiro que tenha viajado recentemente para uma área com uma transmissão contínua do vírus zika (Pan American Health Organization, 2016).

Um estudo de coorte observacional, prospectivo verificou a incidência e persistência da infecção ZIKV no sêmen de quatro homens com infecção sintomática ZIKV confirmados laboratorialmente que viajaram para Venezuela, Haiti, Martinica e Guadalupe, respectivamente. Foi feita a análise da presença do vírus no sêmen e o tempo de permanência do mesmo no fluido. No primeiro paciente foi realizada a testagem na amostra de sêmen do dia 10 até 58°. No dia 68, o ZIKV no sêmen decaiu gradualmente a níveis indetectáveis. O segundo paciente resultou positivo no sêmen do dia 16 a 64 dias o qual houve declínio do vírus na amostra e até o dia 56 se tornou indetectável. No terceiro paciente de 46 anos não foi encontrada a presença do vírus no sêmen assim como no quarto paciente, portanto duas das quatro amostras foram positivas no sêmen, e os níveis da carga viral após 68 e 56 dias já se tornaram inexistentes (Huits et al., 2016).

Foi observado que o vírus zika presente no sêmen pode replicar em macaco africano após 3^o e 8^o dias da inoculação e pode persistir durante muitos meses (Mansuy et al., 2016a).

Os estudos evidenciam a presença de ZIKV no sêmen alertando para a transmissão sexual entre casais férteis. Estudos mostram que há maior incidência em mulheres na faixa sexualmente ativa em estados como Rio de Janeiro, região sudeste (Venturi et al., 2016), na faixa etária de 15 a 65 anos (Coelho, 2016b) e Pará, região norte do Brasil (SESPA, 2016). A associação de ZIKV e malformações congênitas no Brasil sugerem a necessidade de estudos em grávidas e o impacto na natalidade (Falcão et al., 2016).

Diante dos casos descritos de transmissão sexual de zika é necessário discutir todas as nuances relacionadas às características dessa via de acesso à espécie humana (O'Connor et al. (2016), assim como o tempo de permanência do vírus zika nos fluidos genitais, contribuindo para prevenção da transmissibilidade entre adultos. Nas situações apresentadas, podem ser aplicados os Modelos matemáticos de Ross-Macdonald, utilizados

em doenças transmitidas por vetores, como a malária, para melhor entendimento da dinâmica de infecção sexual das arboviroses (Manrique et al., 2017; Padmanabhan, Seshaiyer & Castillo-Chavez, 2017).

A Organização Mundial de Saúde (2017) incluiu a transmissão do vírus zika por meio de relações sexuais e fluidos corporais como prioridade na Agenda de Pesquisa sobre o Vírus Zika, diante dos elevados casos de infecção ocorridos em 2015 a 2016 na América do Sul (Kim et al, 2018).

DESENVOLVIMENTO

Casos de Transmissão Sexual de Zika

O primeiro relato de transmissão sexual do vírus zika ocorreu em um paciente infectado no sudeste do Senegal em 2008 (Foy et al., 2011). Após retornar para residência no Colorado, Estados Unidos, apresentou sintomas de infecção de prostatite. Quatro dias após, observou sinais de hematospermia, e no mesmo dia, a esposa teve sintomas de febre zika sem história de viagem para fora dos Estados Unidos durante o ano anterior. O casal relatou ter havido relações sexuais um dia após o retorno do Senegal. A infecção por ZIKV foi confirmada por testes sorológicos, mas a presença de vírus no sêmen do paciente não foi investigada para esse caso.

Foy et al. (2011) também relataram, em agosto de 2008, os casos de dois cientistas norte-americanos, em atividade trabalhista no Yap, à época do surto de zika, que retornaram aos Estados Unidos e apresentaram quadro clínico agudo exantemático. Um dos pacientes apresentou hematospermia. Em ambos houve confirmação sorológica de zika. A esposa de um dos pacientes apresentou sintomas de zika. Na Polinésia Francesa, durante a epidemia de ZIKV, em dezembro de 2013, um paciente de 44 anos, no Taiti, com quadro compatível de zika, após duas semanas, apresentou hematospermia. O vírus foi isolado do sangue, urina e sêmen. Após oito semanas, o paciente descreveu novo episódio com sintomas semelhantes. Os sintomas involuíram, entretanto novamente apresentou

hematospermia após duas semanas. Esse foi o primeiro caso de isolamento de ZIKV no sêmen (Musso et al., 2015b).

Venturi et al. (2016) relataram dois casos de um casal com provável transmissão sexual em Florença, Itália, em maio de 2014 com diagnóstico sorológico somente em 2016. Um dos pacientes viajou para a Tailândia. Após um dia do retorno, desenvolveu febre exantemática. Após dezenove dias, a parceira apresentou sintomas semelhantes. As amostras de sangue de ambos resultaram positivas para o vírus zika.

Em janeiro de 2016, um homem residente em Roma, Itália, apresentou síndrome febril exantemática durante uma viagem ao Haiti. O diagnóstico laboratorial foi realizado durante a estadia na área de risco. O retorno ao local de origem ocorreu após 14 dias dos sintomas. Os exames de ZIKV em RT-PCR, no soro, foram negativos em 91 e 134 dias após o quadro clínico. No dia 91, apresentou teste positivo nas amostras de urina, saliva e sêmen, com valores de 36,1 cópias/ml, 35,4 cópias/ml e 29,6 cópias/ml, respectivamente. No dia 134, houve positividade apenas em amostra de sêmen com 32,5 cópias/ml, permanecendo no dia 188 com 30,2 cópias/ml. Durante as avaliações, o paciente utilizou preservativos nas relações sexuais com a esposa que não apresentou quadro clínico e exames negativos. O caso sugere que o vírus zika pode replicar no trato genital masculino e persistir no sêmen por até 188 dias (Nicastri et al., 2016).

Mansuy et al. (2016a) descrevem o caso de um homem de 32 anos cujo diagnóstico de ZIKV foi feito em janeiro 2016 em Toulouse (França) por apresentar sintomas clínicos de infecção aguda viral. O paciente era procedente do Brasil e Guiana Francesa. Após 2 semanas, foram coletadas amostras de sangue, urina e sêmen. As cargas de vírus RNA foram 2,8 log cópias/ml no plasma, 3,1 log cópias/ml na urina, e 8,6 log cópias/ml no sêmen. O quantitativo líquido espermático foi, portanto, cerca de 100.000 vezes maior que nos outros fluidos citados.

Durante o período, agentes de saúde de vários países da América Latina recomendam que mulheres e casais adiem a gravidez de 6 meses à 2 anos, segundo Roa (2016).

Foi relatado por Deckard e colaboradores, em janeiro de 2016, o primeiro caso de transmissão sexual entre homossexuais masculinos em Dallas, Texas, em que um dos casos, após retorno de viagem da Venezuela, desenvolveu erupção cutânea, febre e conjuntivite. O parceiro apresentou sintomas após cinco dias do intercuro sexual, incluindo febre, fadiga e cefaléia. Ambos não apresentaram hemoespermia e prostatite. Foi confirmada a presença do ZIKV no sangue. Em abril de 2016 o relato foi publicado pelo Centers for Disease Control and Prevention (CDC).

No final de janeiro de 2016, um homem retornou aos Estados Unidos após viagem de 4 semanas para a América Central. Ao embarcar apresentou febre, artralgia, prurido generalizado, mialgia e desconforto ocular. Nos 8 dias seguintes referiu ter tido relações sexuais sem preservativo com a parceira feminina. Dez dias após a viagem, a mulher desenvolveu quadro semelhante. Os testes de ZIKV por RT-PCR foram positivos para ambos no soro (Hills et al., 2016).

Harrower et al. (2016) relatam o caso de um homem de 51 anos de idade com viagens regulares para ilha Samoa, no Pacífico que retornou no final de janeiro de 2016 para a Nova Zelândia. O paciente relatou que esteve em abstinência sexual nas viagens. Após uma semana do retorno apresentou febre, erupção cutânea, artralgia e edema no tornozelo. Referiu que havia tido febre chikungunya. A parceira sexual do paciente, de 53 anos de idade, sem história de viagem, apresentou febre, dor de garganta, artralgia e *rash* após 17 dias do retorno do parceiro. Em ambos, os testes laboratoriais para dengue e chikungunya foram negativos. E o teste de RNA do vírus zika por RT-PCR resultou positivo. O soro do paciente apresentou 2 resultados negativos para o RNA do vírus zika no dia 9 após o início dos sintomas, mas foi considerado reagente após alguns dias do primeiro exame.

O sêmen colhido no dia 23 apresentou positividade para RNA do vírus, assim como nos dias 35 e 76; nos dias 99 e 117 apresentaram resultados negativos para RNA do vírus zika. Não houve isolamento de vírus no sêmen.

Um casal, em tratamento para reprodução assistida, viajou, em fevereiro de 2016, para área endêmica de ZIKV, na Martinica. Após 39 dias do retorno, apesar do casal estar assintomático, foram realizados exames na mulher, mostrando positividade de vírus RNA ZIKV por RT-PCR no sangue e na amostra de urina. No homem houve negatividade no sangue, mas positividade na urina e no líquido seminal (Fréour et al., 2016).

Turmel e colaboradores (2016) relataram caso de um homem de 61 anos e mulher com 60 anos, residentes na França e que viajaram recentemente para Martinica. Em 04 de fevereiro de 2016, o homem apresentou quadro exantemático sem febre, sem hemoespermia ou disúria. Os dois retornaram para a França em 07 de fevereiro de 2016. A mulher que apresentou quadro de zika após 44 dias de início dos sintomas no parceiro, o que corresponde a uma transmissão sexual que ocorre entre 34 e 41 dias após o caso índice. O diagnóstico laboratorial de zika no homem foi dado com a presença de anti-Zika IgM e IgG; a especificidade foi confirmada pela presença de anticorpos neutralizadores anti-Zika. As amostras de urina e sêmen foram negativas para ZIKV. A mulher teve testes reagentes em urina e análises sorológicas de anti-Zika IgM e IgG anti-flavivírus, confirmando o diagnóstico de uma infecção aguda do vírus zika. O casal não recebeu transfusão de hemoderivados em nenhum período e relataram intercuro sexual sem preservativos após o regresso. Considerando 3 a 12 dias de período de incubação para a mulher, a cronologia dos eventos sugere uma transmissão sexual retardada, entre 32 e 41 dias após o aparecimento dos sinais no homem.

Arzuaga et al. (2016) relataram caso de um casal que viajou para Maldivas, no continente asiático, em 5 de fevereiro de 2016 com permanência de 7 dias e foram picados por mosquitos. Retornaram para Madrid, e

relataram relação sexual sem proteção após 10 dias do retorno. O homem, vasectomizado, apresentou sintomas compatíveis com zika. Após 18 dias da remissão dos sintomas, a mulher apresentou sintomas semelhantes. Foram realizados exames de sangue, urina e sêmen de forma sequencial, confirmando os resultados. Outro caso em homem vasectomizado foi realizado por sugerindo que a infecção pelo ZIKV também envolve porções distais dos órgãos genitais masculinos como próstata, vesículas seminais, glândulas bulbouretrais proximais ou distais (FROESCHL, 2017).

Há relato na literatura de um homem na Alemanha, em abril de 2016, que apresentou quadro exantemático após ter retornado de uma viagem de Porto Rico em que permaneceu por uma semana. Realizou teste para dengue com resultado negativo. Apresentou anticorpo IgM positivo para ZIKV por imunofluorescência indireta, com título de 1:1.280 e também por ELISA (EUROIMMUN, Lübeck, Germany). Quatro dias após, a parceira do referido homem, sem história de viagem, apresentou sintomas clínicos semelhantes. O teste resultou negativo para DENV NS1, anti-ZIKV IgG e IgM por imunofluorescência e ELISA, mas foi detectado o RNA ZIKV no soro e urina por transcriptase reversa - reação em cadeia da polimerase (RT-PCR). Uma amostra de sêmen resultou positiva para ZIKV após 45 dias dos sintomas com carga viral de 6×10^4 cópias de ZIKV RNA/ml, porém sem isolamento em cultura (Frank et al., 2016).

Na França continental, em abril de 2016, foram publicados a ocorrência de oito casos de transmissão sexual do ZIKV incluindo caso de um homem assintomático (Fréour et al., 2016). Foi realizado um estudo em uma mulher de 27 anos, em Nova Iorque, Estados Unidos, que foi diagnosticada com zika em maio de 2016. Em swab genital e endocervical o resultado de RNA do ZIKV foi reagente, assim como em amostra da mucosa cervical coletada três dias após os sintomas característicos da doença. No 11º dia dos sintomas, não houve detecção de RNA do ZIKV em amostras de sangue e urina, entretanto, persistiu na mucosa cervical

(Visseaux et al., 2016), sugerindo um reservatório no trato genital feminino.

Uma mulher jovem, residente em Nova York, após retornar de área endêmica do ZIKV, apresentou febre, *rash* cutâneo, dor articular e conjuntivite. Procurou atendimento médico, onde foram realizados exames e detectado o RNA do ZIKV pelo RT-PCR no soro e na urina. A jovem relatou ter mantido relações sexuais por intercurso vaginal sem preservativo com homem no país de residência, após o retorno de área com zika. O coito não envolveu sexo anal e oral. O homem relatou que percebeu sangue no órgão sexual masculino imediatamente após o intercurso, que pode estar associado a sangue menstrual ou alguma lesão local. Após uma semana o parceiro, que não relatou viagem recente para outro país, desenvolveu sintomas semelhantes. Os exames de investigação de ZIKV no parceiro resultaram negativo no soro, porém na urina houve positividade. Davidson (2016) sugere que ocorreu a transmissão através do fluido vaginal ou sangue menstrual.

D'Ortenzio e colaboradores (2016) estudaram um caso envolvendo mulher residente em Paris, França, em que houve contato sexual com homem que relatou viagem recente ao Rio de Janeiro, Brasil, em fevereiro de 2016. Nos sete intercursos relatados houve relação sexual vaginal sem ejaculação e sem uso de preservativo, além de sexo oral com ejaculação. O homem não relatou hemoespermia. Amostras laboratoriais na mulher, por RT-PCR, confirmaram a presença de vírus zika na urina e saliva com contagem viral de $3,5 \text{ viral} \times 10^3$ cópias por mililitro e de $2,1 \times 10^4$ cópias por mililitro, respectivamente. No plasma não houve detecção de infecção, porém foram detectados anticorpos IgM no soro. O esfregaço vaginal foi negativo para ZIKV RNA por RT-PCR. O ZIKV foi detectado por PCR e da cultura de urina e sêmen nos dias 18 e 24 ($2,9 \times 10^8$ e $3,5 \text{ cópias} \times 10^7/\text{ml}$ no sêmen), após um período sintomático. No homem, uma amostra de urina foi obtida após 16 dias do início dos sintomas com resultado positivo para RNA ZIKV por RT-PCR com carga viral de 4×10^3 cópias por mililitro, mas as amostras de plasma e saliva

foram negativas. Amostras de sêmen resultaram positivas para RNA ZIKV por RT-PCR no 18º dia com uma carga viral elevada de $2,9 \times 10^8$ cópias por mililitro e no 24º dia com $3,5 \times 10^7$ cópias por mililitro. O vírus zika foi isolado nas culturas de sêmen das duas amostras. No parceiro masculino, as amostras de plasma e saliva foram negativas. As amostras de sêmen apresentaram carga viral elevada de $2,9 \times 10^8$ cópias por mililitro no 18º dia. Foi realizada nova coleta no dia 24 apresentando um resultado de $3,5 \times 10^7$ cópias por mililitro. As culturas de ZIKV foram positivas nos dois dias de amostra. Os dados nesse estudo mostram a possibilidade de transmissão sexual (oral ou vaginal) de ZIKV não somente através de sêmen, mas por fluidos biológicos, como secreções pré-ejaculação ou saliva.

Reusken e colaboradores (2016) acompanharam um caso de um viajante, em março de 2016, que desenvolveu doença ZIKV após 4 dias do retorno para a Holanda a partir de Barbados. O paciente apresentou persistência de ZIKV RNA no sangue, urina, saliva e sêmen. Não há relato de hemospemia. Os maiores níveis do ácido nucleico foram encontrados no sêmen tornando-se indetectável no dia 62 após aparecimento dos sintomas.

Outros casos de possível transmissão sexual com altas concentrações de vírus zika foram detectados em sêmen de um homem de 68 anos que regressara ao Reino Unido, oriundo das Ilhas Cook (Venturi et al., 2016). Há relato de detecção do ácido ribonucleico (RNA) do ZIKV no sêmen após 62 dias do início dos sintomas (Mansuy et al., 2016a; Atkinson et al., 2016). Outro estudo de Mansuy e colaboradores (2016b) revela que o RNA do ZIKV foi detectado no sêmen em tempo real de reação em cadeia da polimerase-transcrição inversa (TRR-PCR) até 93 dias após o início dos sintomas.

Em Maryland, Estados Unidos, uma mulher não grávida procurou tratamento em junho de 2016 com febre e erupção cutânea. Foi realizado teste para ZIKV com resultado positivo. A paciente não apresentou história de

viagem, porém teve intercurso vaginal sem preservativo por duas vezes, além de felação, com parceiro proveniente da República Dominicana, 10 e 14 dias após o regresso. A mulher não relatou nenhum outro parceiro sexual nos 14 dias antes do início dos sintomas. Não havia recebimento de produtos derivados do sangue ou transplantes de órgãos. O RNA de vírus zika foi detectado na urina, mas não no soro, por RT-PCR, com negatividade para dengue e chikungunya. O homem manteve-se assintomático durante todo o acompanhamento, nem hematospermia, hematúria, disúria ou prostatite. O teste sorológico foi positivo para anticorpos do vírus zika IgM usando o CDC zika MAC-ELISA e positivo para anticorpos do vírus da dengue IgM, utilizando um kit de INBIOS ELISA. O sêmen no dia 31 não apresentou o RNA do vírus zika por testes rRT-PCR (Brooks et al., 2016a).

Diante dos casos, pode-se considerar a possibilidade dos testículos serem um local de replicação de ZIKV devido à detecção prolongada de ZIKV RNA e isolamento de vírus em replicação no sêmen. A liberação seminal de ZIKV parece coincidir com a duração de 69-80 dias da espermatogênese (Huits et al., 2016).

Segundo Govero et al. (2016) há persistência do ZIKV nos testículos, epidídimo e espermatozóide maduro de camundongos machos no sétimo e no 14º dia após a inoculação com cepa africana e asiática do ZIKV. O experimento induziu a alteração de túbulos seminíferos e espermatogônias, espermátócitos primários e células de Sertoli nos testículos. Ocorreram taxas reduzidas de gravidez e foram observados um menor número de fetos viáveis em camundongos fêmeas no cruzamento com machos infectados pelo ZIKV em comparação com machos não infectados. Ma et al. (2016) constataram inflamação dos testículos e epididimite após 60 dias pós-infecção.

Duggal et al (2018) realizaram estudos em camundongos fêmeas e observou, no experimento, que a transmissão sexual do ZIKV conduz à evolução mais rápida da doença e aumenta a disseminação para o trato reprodutivo feminino e fetos. A transmissão

sexual do ZIKV pode alterar a disseminação do vírus em todo o trato reprodutivo feminino, em comparação com a transmissão vetorial em grávidas e não grávidas.

Estudos demonstraram 56% dos homens reagentes ao ZIKV eram também positivos no sêmen por até 108 dias após a infecção (Paz-Bailey et al. (2017). Outro estudo, de Joguet et al (2017) relatou cargas virais seminais significativamente maiores que em outros fluidos corporais em homens infectados pelo ZIKV. O grupo de pesquisadores relata declínio da testosterona e diminuição significativa na contagem de espermatozoides após o início dos sintomas, com a possibilidade, portanto, de que a infecção pelo ZIKV tenha influência na fertilidade masculina.

Strange et al (2018) descrevem um sistema organoide testicular humano como ferramenta de estudo na patogênese do vírus zika demonstrando que o ZIKV pode infectar eficientemente e persistir em organoides testiculares.

Os estudos sobre a presença e eliminação do vírus zika no trato genital feminino demonstram cultura viral positiva a partir de um esfregaço vaginal no terceiro dia após o início dos sintomas. O caso ocorreu em mulher com infecção por HIV que retornou do Caribe francês (Penot et al (2017). A duração de RNA viral em swabs vaginais foi de 14 dias após o início dos sintomas (Murray, 2016).

Os experimentos e casos descritos de transmissão sexual de ZIKV foram possíveis devido à atenção de profissionais de saúde e da população de áreas não endêmicas, propiciando uma melhor conduta e orientação de transmissão entre casais e influência na decisão de gravidez em todos os continentes, principalmente entre viajantes e áreas endêmicas.

Para melhor conhecimento das infecções de transmissão sexual do vírus zika, a Organização Mundial de Saúde descreve a necessidade de conhecimento de determinadas variáveis sobre período de incubação, duração da infeciosidade, probabilidade de transmissão por ato sexual, número reprodutivo, taxa de transmissão via sexual e

suscetibilidade à infecção pelo vírus zika por contato sexual (Kim et al, 2018). A recomendação é de estudos epidemiológicos observacionais entre casais sorodiferentes com infecção pelo vírus zika, contatos domiciliares de pessoas com diagnóstico da infecção retornando para áreas onde não há transmissão vetorial do vírus, além de avaliação em pessoas de alto risco de infecções sexualmente transmissíveis.

Recomendações para Prevenção da Transmissão Sexual do Vírus Zika

Prevenções Gerais

Como a maioria dos pacientes é assintomática e há comprovação de transmissão sexual de vírus zika é importante que o gestor desenvolva estratégias de precauções relacionadas ao controle de *Aedes*, uso de preservativos e vigilância no pré-natal (Folkers et al., 2017). De acordo com o CDC (2016) a abstinência sexual ou utilizar camisinha feminina ou masculina durante todo o ato sexual pode reduzir a transmissão de vírus zika por via sexual assim como o uso de protetores bucais de látex é recomendado em sexo oral.

Cuidados em áreas não endêmicas

A transmissão sexual do ZIKV é preocupante, principalmente durante a gravidez devido às implicações no conceito. O Centro Europeu de Prevenção e Controle de Doenças (CDC) recomenda que grávidas utilizem preservativo até o final da gravidez com parceiro proveniente de áreas com zika, mesmo assintomático (Pan American Health Organization, 2016).

Observar que a mulher viajante tem possibilidade de transmissão ao parceiro diante dos estudos relatados em que foi detectada a presença do ZIKV no fluido genital.

Os parceiros sexuais de grávidas oriundos de locais de ZIKV devem praticar sexo seguro ou abstinência sexual durante toda a gravidez. No pré-natal, preferencialmente com o parceiro presente às consultas, a mulher deve informar ao médico assistente sobre viagens do companheiro a áreas com casos de zika

(Brooks et al., 2016b) e deve ter acesso a preservativos.

Ao regressar de áreas endêmicas, as mulheres devem ser aconselhadas a realizar prevenção de gravidez por pelo menos 6 meses (ECDC, 2016; Herman, 2016). É uma medida conservadora, apesar de haver persistência no sêmen em estudos, demonstrando que o tempo mais longo de persistência de partículas detectáveis do RNA do ZIKV no sêmen é de 62 dias após o início dos sintomas (Atkinson et al., 2016).

É essencial que seja inserido o exame rotineiro de investigação de zika no pré-natal fazendo parte dos exames pré-nupciais. Os testes de rotina em homens viajantes são recomendados com a finalidade de avaliar o risco para a transmissão sexual de zika (Oster et al., 2016) e a investigação de injúria do trato reprodutivo masculino resulta em decréscimo da produção de hormônios sexuais, oligospermia, perda de maturação do espermatozoide e fertilidade (Govero et al., 2016).

Aos homens viajantes, assim como mulheres em trânsito, mesmo sem risco de engravidar, recomenda-se o uso de preservativos nas relações sexuais em áreas de risco de vírus zika.

Devido a comprovada transmissão sexual do zika, os profissionais de saúde devem realizar o controle de infecção no manuseio de pacientes com o vírus, especialmente em manipulações do trato urogenital e em análise e conservação de bancos de sêmen (Moreira et al., 2016).

A Organização Mundial de Saúde (2016) não recomenda testes de rotina para detectar no sêmen o vírus zika, entretanto, observa-se que aos homens, sintomáticos ou não, é prudente que sejam realizados exames no sêmen ao retornarem de áreas endêmicas do vírus zika, de acordo com a política do país. Caso seja realizado, deveriam ser feitos dois testes em dias diferentes com intervalo de uma semana devido à possibilidade de falso negativo, mas sugere que se tenham mais evidências para determinar o intervalo de coleta. Sobre prática

sexual, que sejam utilizados preservativos ou considerem a abstinência sexual por, pelo menos, seis meses após a viagem. Em todos os casos, é fundamental ter um seguimento com orientação médica (WHO, 2016a).

Para residentes de áreas endêmicas de zika

Os estudos de transmissão sexual da infecção por ZIKV em todos os gêneros é subestimada em áreas endêmicas pela presença do vetor, o *Aedes aegypti*.

Devido às infecções assintomáticas não há percepção de risco de transmissão sexual, porém entre pessoas sintomáticas ou sabidamente positivas laboratorialmente deve-se ter os devidos cuidados de proteção da transmissão sexual, principalmente entre pessoas de comportamento de risco na inobservância de sexo seguro (Althaus & Low, 2016).

A presença do vírus zika no sêmen e no fluido folicular da mulher devem ser avaliados nos protocolos utilizados para a preservação de gametas.

A população deve receber informações das áreas de risco e viajantes sobre a possibilidade de ocorrer transmissão sexual e disponibilização de preservativos minimamente para os quadros sintomáticos de zika, além de outras medidas contraceptivas.

Nas áreas endêmicas, as mulheres que tiverem relação sexual sem proteção e não desejam engravidar devem ser atendidas em serviços de aconselhamento sobre contraceptivos de emergência (WHO, 2016b; Kuna & Gajewski, 2017).

As grávidas, ainda que estejam com zika devem utilizar preservativos para evitar adquirir mais ZIKV aumentando a carga viral e a possibilidade de malformações congênitas. As mulheres de áreas de risco devem ser orientadas para considerarem o adiamento da gravidez, além de recomendação de uso sistemático de preservativos para evitar a transmissão sexual do ZIKV (Petersen, 2016).

Pela identificação de transmissão sexual de zika a prevenção poderia ser incorporada aos programas de controle de infecções sexualmente transmissíveis/Aids pela experiência em educação sexual e para mobilizar equipes multidisciplinares para a ação de orientação e distribuição de preservativos com os adequados aconselhamento e acompanhamento.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A equipe de saúde necessita manter a vigilância para considerar como exposta qualquer pessoa que tenha sintomas da doença zika e que tenha viajado dentro de 2 semanas do retorno ao local. A notificação de zika é obrigatória, portanto, é importante a disponibilização das fichas e a capacitação de profissionais de saúde. Os casos infectados por transmissão sexual podem ter adquirido o vírus zika por picada de *Aedes*, destacando, portanto, a necessidade de implementar as medidas de controle de vetores em torno de todos os registros de zika. Os viajantes que retornam de regiões com transmissão de zika em curso devem ser informados sobre a potencialidade de transmissão sexual até a conclusão do acompanhamento clínico laboratorial. É fundamental investigar infecções em pessoas sintomáticas sem história de viagens, mas que relatam contato sexual desprotegido com uma pessoa que tenha viajado para uma área de transmissão do vírus zika. Outras arboviroses devem estar incluídas em estudos de transmissão sexual de zika, como os achados de Bandeira et al. (2016) de detecção de vírus chikungunya em urina e sêmen, devendo, de acordo com Rodriguez-Morales & Espinoza-Flores (2017), manter a vigilância em áreas não endêmicas com história de viagem para locais desse grupo de infecção.

A Organização Mundial de Saúde reuniu especialistas e divulgaram a necessidade de pesquisas com envolvimento multidisciplinar para estudos nas questões de transmissão sexual de patógenos emergentes, incluindo ZIKV (WHO, 2017).

Em todos os casos de zika particularmente, em áreas de menor risco deve ser abordada, a possibilidade de infecção sexualmente transmissível para controle de morbidade de crianças, adultos e, em faixa etária fértil, a prevenção no conceito, com envolvimento do Estado, da sociedade civil organizada e da população em geral.

REFERÊNCIAS

- ALLARD, A.; ALTHOUSE, B.M.; HÉBERT-DUFRESNE, L.; SCARPINO, S. V. The risk of sustained sexual transmission of Zika is underestimated. *Plos pathogens*, v. 13, n. 9, p. e1006633, 2016.
- ALTHAUS, C. L.; LOW N. How Relevant Is Sexual Transmission of Zika Virus? **PLoS Med**, v. 13, n. 10, p. 1-3, 2016.
- ARSUAGA. M.; BUJALANCE. S.G.; DÍAZ-MENÉNDEZ, VAZQUEZ, A; ARRIBAS, J.R. Probable sexual transmission of Zika virus from a vasectomised man. **The Lancet**, v 16, v. 10, p. 1107, 2016.
- ATKINSON, B.; HEARN, P.; AFROUGH, B.; LUMLEY, S.; CARTER, D.; AARONS, E.J; SIMPSON, A. J.; BROOKS, T. J.; HEWSON, R. Detection of Zika virus in semen. **Emerg Infect Dis**, v.22, n. 5, p. 940, 2016.
- BANDEIRA, A. C.; CAMPOS, G. S.; ROCHA, V.F.; SOUZA, B. S.; SOARES, M. B.; OLIVEIRA, A. A.; ABREU, Y. C.; MENEZES, G. S; SARDI, S. I. Prolonged shedding of Chikungunya virus in semen and urine: A new perspective for diagnosis and implications for transmission. **IDCases**, v. 6, p. 100-103, 2016.
- BROOKS, R.B.; CARLOS, M.P.; MYERS, R.A. Centers for Disease Control and Prevention. Morbidity and Mortality Weekly Report (MMWR). Likely Sexual Transmission of Zika Virus from a Man with No Symptoms of Infection — Maryland, 2016. **Weekly / Sep**, v. 65, n. 34, p. 915-916, 2016a.
- BROOKS JT, FRIEDMAN A, KACHUR RE, LAFLAM M, PETERS PJ, JAMIESON DJ. Actualización: directrices provisionales para la prevención de la transmisión sexual del virus del Zika. Estados Unidos, julio del 2016. **Informe Semanal de Morbilidad y Mortalidad (MMWR)**, v. 65, p. 745-747, 2016b.
- CAMPOS, G.S.; BANDEIRA, A.C.; SARDI, S. Zika virus outbreak, Bahia, Brazil. **Emerg Infect Dis**, v.21, n. 10, p. 5, 2015.
- CAO-LORMEAU, V.M.; ROCHE, C.; TEISSIER, A.; ROBIN, E.; BERRY, A.L.; MALLET H.P.; SALL,

A.A.; MUSSO, D. Zika virus, French Polynesia, South Pacific, 2013. **Emerg Infect Dis**, 2014.

Centers for Diseases and Control (CDC). **Zika and Sexual Transmission**. Disponível em: <http://www.cdc.gov/zika/transmission/sexual-transmission.html>. Acesso em: 18 de dez. 2016.

COELHO, F.C.; DUROVNI, B.; SARACENI, V.; LEMOS, C.; CODEÇO, C.T.; CAMARGO, S.; CARVALHO, L.M.; BASTOS, L.; ARDUINI, D.; VILELA, D.; ARMSTRONG, M. Sexual transmission causes a marked increase in the incidence of Zika in women in Rio de Janeiro, Brazil. **BioRxiv**, 2016.

COELHO, F.C.; DUROVNI, B.; SARACENI, V.; LEMOS, C.; CODECO, C. T.; CAMARGO, S.; DE CARVALHO, L. M.; BASTOS, L.; ARDUINI, D.; VILLELA, D. A.; ARMSTRONG, M. 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**, v. 51, p. 128-132, 2016.

D'ORTENZIO, E.; MATHERON, S.; YAZDANPANAH, Y.; DE LAMBALLERIE, X.; HUBERT, B.; PIORKOWSKI, G.; MAQUART, M.; DESCAMPS, D.; DAMOND, F.; LEPARC-GOFFART, I. Evidence of Sexual Transmission of Zika Virus. **N Engl J Med**, v. 374, p. 2195-2198, 2016.

DAVIDSON, A. Suspected female-to-male sexual transmission of Zika virus-New York City, 2016. **MMWR. Morbidity and Mortality Weekly Report**, v. 65, 2016.

DECKARD, D.T.; CHUNG, W.M.; BROOKS, J.T.; SMITH, J.C.; WOLDAL, S.; HENNESSEY, M.; KWIT, N.; MEAD, P. Male-to-Male Sexual Transmission of Zika Virus — Texas, Jan. 2016. **MMWR Morb Mortal Wkly Rep**, v.65, n. 14, p. 372–374, 2016.

DICK, G.W. 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. **Trans R Soc Trop Med Hyg**, v. 47, p. 13-48, 1953.

DUDLEY, D.M.; ALIOTA, M.T.; MOHR, E.L.; WEILER, A.M.; LEHRER-BREY, G.; WEISGRAU, K.L.; MOHNS, M.S.; BREITBACH, M.E.; RASHEED, M.N.; NEWMAN, C.M.; GELLERUP, D.D.; MONCLA, L.H.; POST, J.; SCHULTZ-DARKEN, N.; SCHOTZKO, M.L.; HAYES, J.M.; EUDAILEY, J.A.; MOODY, M.A.; PERMAR, S.R.; O'CONNOR, S.L.; RAKASZ, E.G.; SIMMONS, H.A.; CAPUANO, S.; GOLOS, T.G.; OSORIO, J.E.; FRIEDRICH, T.C.; O'CONNOR, D.H. A rhesus macaque model of Asian-lineage Zika virus infection. **Nature Communications**, v. 7, p. 12204, 2016.

DUFFY, M.R.; CHEN, T.H.; HANCOCK, W.T.; POWERS, A.M.; KOOL, J.L.; LANCIOTTI, R.S.; PRETRICK, M.; MARFEL, M.; HOLZBAUER, S.; DUBRAY, C.; GUILLAUMOT, L.; GRIGGS, A.; BEL, M.; LAMBERT, A.J.; LAVEN, J.; KOSOY, O.; PANELLA, A.; BIGGERSTAFF, B.J.; FISCHER, M.; HAYES, E.B. Zika Virus Outbreak on Yap Island, Federated States of Micronesia. **N Engl J Med**, v. 360, n. 24, p. 2536-43, 2009.

DUGGAL, N.K.; RITTER, J.M.; PESTORIUS, S. E. ZAK, S. R.; DAVIS, B. S.; CHANG, G. J.; BOWEN, R. A.; BRAUT, A. C. Frequent Zika Virus Sexual Transmission and Prolonged Viral RNA Shedding in an Immunodeficient Mouse Model. **Cell**, v. 18, n. 7, p. 1751–1760, 2017.

DUGGAL, N. K.; MCDONALD, E.M.; RITTER, J.M.; BRAULT, A.C. Sexual transmission of Zika virus enhances in útero transmission in a mouse model. **Scientific Reports**, v. 8, n. 4510, 2018.

EUROPEAN CENTER FOR DISEASE PREVENTION AND CONTROL (ECDC). **Rapid risk assessment: Zika virus disease epidemic: potential association with microcephaly and Guillain–Barré syndrome, sixth update** – May 20. Stockholm: ECDC. Disponível em: <http://ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/zika%20virus%20rapid%20risk%20assessment%2010-05-2016.pdf>. Acesso em: 18 de dez. 2016.

FALCÃO, M.B; CIMERMAN S.; LUZ, K.G.; CHEBABO, A.; BRIGIDO, H.A.; LOBO, I.M; TIMERMAN, A.; ANGERAMI, R.N.; CUNHA, C.N.; BACHA, H.A.; ALVES, J.R.; BARBOSA, A.N.; TEIXEIRA, R.F.; WEISSMANN, L.; OLIVEIRA, P.R.; CYRILLO, M.A.; BANDEIRA, A.C. Management of infection by the Zika virus. **Annals of Clinical Microbiology and Antimicrobials**, v. 15, n. 1, p. 57, 2016.

FALLON, A. **The Ugandan forest where Zika was found**. **Borneo Bulletin**. Feb 01. Disponível em: <http://borneobulletin.com.bn/the-ugandan-forest-where-zika-was-found>. Acesso em: 18 de nov. 2016.

FOLKERS, K.M.; CAPLAN, A.L.; IGEL, L.H. Zika, sexual transmission and prudent public health policy. **Public Health**, v. 148, p. 66 e 68, 2017.

FOY, B.D.; KOBYLINSKI, K.C.; CHILSON, FOY, J.L.; BLITVICH, B.J.; TRAVASSOS DA ROSA, A.; HADDOW, A.D; LANCIOTTI, R.S.; TESH, R.B. Probable non-vector-borne transmission of Zika virus, Colorado, USA. **Emerg Infect Dis**, v. 17, n. 5, p. :880–2, 2011.

FRANK, C.; CADAR, D.; SCHLAPHOF, A.; NEDDERSEN, N.; GÜNTHER, S.; SCHMIDT-CHANASIT, J.; TAPPE, D. Sexual transmission of

Zika virus in Germany, April 2016. **Euro Surveill**, v. 21, n. 23, p. 30252, 2016.

FRÉOUR, T.; MIRALLIÉ, S.; HUBERT, B.; SPLINGART, C.; BARRIÈRE, P.; MAQUART, M.; LEPARC-GOFFART I. Sexual transmission of Zika virus in an entirely asymptomatic couple returning from a Zika epidemic area, France, Apr. 2016. **Euro Surveill**, v. 21, n.23, 2016.

FROESCHL, G.; HUBER, K.; VON SONNENBURG, F.; NOTHDURFT, H.D.; BRETZEL, G.; HOELSCHER, M.; ZOELLER, L.; TROTTMANN, M.; PAN-MONTOJO, F.; DOBLER, G.; WOELFEL, S. Long-term kinetics of Zika virus RNA and antibodies in body fluids of a vasectomized traveller returning from Martinique: a case report. **BMC Infect Dis**. 17(1):55, 2017.

GAO, D.; LOU, Y.; HE, D.; PORCO, T.C.; KUANG, Y.; CHOWELL, G.; RUAN, S. Prevention and Control of Zika as a Mosquito-Borne and Sexually Transmitted Disease: A Mathematical Modeling Analysis. **Sci Rep. Epub**. Jun 17, 2016.

GOVERO, J.; ESAKKY, P.; SCHEAFFER, S.M.; FERNANDEZ, E.; DRURY, A.; PLATT, D.J.; GORMAN, M.J.; RICHNER, J.M.; CAINE, E.A.; SALAZAR, V.; MOLEY, K.H.; DIAMOND, M.S.. Zika virus infection damages the testes in mice. **Nature**. v. 540 , n. 7633, p. 438-442, 2016.

HARROWER, J.; KIEDRZYNSKI, T.; BAKER, S.; UPTON, A.; RAHNAMA, F.; SHERWOOD, J.; HUANG, Q.S.; TODD, A.; PULFORD, D. Sexual transmission of Zika virus and persistence in semen, New Zealand, 2016. **Emerg Infect Dis**, 2016.

HERMAN, A.O. CDC: Asymptomatic Men with Possible Zika Exposure Should Wait 6 Months to Attempt Conception. **NEJM Journal Watch**, Oct. 03. Disponível em: <http://www.jwatch.org/fw112096/2016/10/03/cdc-asymptomatic-men-with-possible-zika-exposure-should>. Acesso em: 26 de nov. 2016.

HILLS, S.L.; RUSSELL, K.; HENNESSEY, M.; WILLIAMS, C.; OSTER, A.M.; FISCHER, M.; MEAD, P. Transmission of Zika Virus Through Sexual Contact with Travelers to Areas of Ongoing Transmission - Continental United States, 2016. **MMWR Morb Mortal Wkly Rep**, v. 65, n. 8, p. 215-6, 2016.

HUIJS, R.M.H.G.; DE SMET, B.; ARIËN, K.K.; VAN ESBROECK, M.; DE JONG, BC, BOTTIEAU, E; LIESELOTTE, C. Kinetics of Zika virus persistence in semen. **Bull World Health Organ**, 2016.

JOGUET, G.; MANSUY, J.M.; MATUSALI, G.; HAMDY, S.; WALSCHAERTS, M.; PAVILI, L.; GUYOMARD, S.; PRISANT, N.; LAMARRE, P.;

DEJUCQ-RAINSFORD, N.; PASQUIER, C.; BUJAN, L. Effect of acute Zika virus infection on sperm and virus clearance in body fluids: a prospective observational study. **Lancet Infect. Dis.**, v. 17, p. 1200–1208, 2017.

KIM, C.R.; COUNOTTE, C.; BERNSTEIN, K.; DEAL, C.; MAYAUD, P.; LOW, N.; BROUTET, N. Investigating the sexual transmission of Zika virus. **The Lancet Global Health**, v. 6, n. 1, p. 24-25, 2018.

KUNA, A.; GAJEWSKI, M. Prevention of sexual transmission of Zika virus. **International Maritime Health**, v. 67, n. 3, p.179-180, 2016.

MANRIQUE, O.A.; PIZZA, D.M.M.; LOAIZA, A.M.; GARCIA, J. A. O.; MUOZ, C. A. A.; OSORIO, S. R.; OSORIO, A. J.; CONTRERAS, H. M.; MONTOYA, J. F. A. A Simulation Model for Sexual and Vectorial Transmission of Zika Virus (ZIKV). **Open Journal of Modelling and Simulation**, v.5, p. 70-82, 2017.

MANSUY, J.M.; DUTERTRE, M.; MENGELLE, C.; FOURCADE, C.; MARCHOU, B.; DELOBEL, P.; IZOPET, J., MARTIN-BLONDEL, G. Zika virus: high infectious viral load in semen, a new sexually transmitted pathogen. **Lancet Infect Dis**, v. 16, n. 405, p. 00138-9, 2016a.

MANSUY, J.M.; PASQUIER, C.; DAUDIN, M.; CHAPUY-REGAUD, S.; MOINARD, N.; CHEVREAU, C.; IZOPET, J.; MENGELLE, C.; BUJAN, L. Zika virus in semen of a patient returning from a non-epidemic area. **Lancet Infect Dis**, v.16, n. 8, p. 894–5, 2016b.

MORBIDITY AND MORTALITY WEEKLY REPORT (MMWR). Zika virus spreads to new areas - region of the Americas, May 2015–January 2016. **Morb Mortal Wkly**, Rep, 65:55-58, 2016.

MOREIRA, J.; LAMAS, C.C.; SIQUEIRA, A. Sexual Transmission of Zika Virus: Implications for Clinical Care and Public Health Policy. **Clin Infect Dis**, v. 63, n. 1, p. 141-142, 2016.

MOTTA, I. J.; SPENCER, B. R.; CORDEIRO DA SILVA, S. G.; ARRUDA, M. B.; DOBBIN, J.A.; GONZAGA, Y. B.; ARCURI, I. P.; TAVARES, R. C.; ATTA, E. H.; FERNANDES, R. F.; COSTA, D.A.; RIBEIRO, L. J.; LIMONTE, F.; HIGA, L. M.; VOLOCH, C. M.; BRINDEIRO, R. M.; TANURI, A.; FERREIRA, O. C. Evidence for Transmission of Zika Virus by Platelet Transfusion. **N Engl J Med**, v. 15, n.375, p. 1101-1103, 2016.

MURRAY, K.O.; GORCHAKOV, R.; CARLSON, A.R.; BERRY, R.; LAI, L.; NATRAJAN, M.; GARCIA, M.N.; CORREA, A.; PATEL, S.M.; AAGAARD, K.; MULLIGAN, M.J. Prolonged detection of Zika virus in vaginal secretions and whole blood. **Emerg Infect Dis**, v. 23, n. 1, p. 99, 2017.

MUSSO, D.; GUBLER, D. J. Zika Virus. **Clin Microbiol Ver**, v. 29, p. 487–524, 2016.

MUSSO, D.; ROCHE, C.; NHAN, T.X.; ROBIN, E.; TEISSIER, A.; CAO-LORMEAU, V.M. Detection of Zika virus in saliva. **J Clin Virol**, v. 68, p.53–55, 2015a.

MUSSO, D.; ROCHE, C.; ROBIN, E.; NHAN, T.; TEISSIER, A.; CAO-LORMEAU, V.M. Potential sexual transmission of Zika virus. **Emerg Infect Dis**, v. 21, p. 359–61, 2015a.

NICASTRI, E.; CASTILLETI, C.; LIUZZI, G.; IANNETTA, M.; CAPOBIANCHI, M.R.; IPPOLITO G. Persistent detection of zika virus RNA in semen for six months after symptom onset in a traveller returning from Haiti to Italy, February 2016. **Eurosurveillance**, v. 21, n. 32, 2015b.

O'CONNOR, C.; PEREBOOM, M.; WALSH, A.; MOHAMMED, H.; DUNNING, J. The risk of sustained sexual transmission of Zika virus infection in England, United Kingdom. **International Journal of Infectious Diseases**, December v. 53, p. 86-87, 2016.

OSTER, A.M.; BROOKS, J.T.; STRYKER, J.E.; KACHUR, R.E.; MEAD, P.; PESIK, N.T.; PETERSEN, L.R. Interim guidelines for prevention of sexual transmission of Zika virus-United States, 2016. **MMWR Morb Mortal Wkly Rep**, v. 65, p. 120–1, 2016.

PADMANABHAN, P.; SESHAIYER P.; CASTILLO-CHAVEZ, C. Mathematical modeling, analysis and simulation of the spread of Zika with influence of sexual transmission and preventive measures, **Letters in Biomathematics**, v. 4, n. 1, p. 148-166. 2017.

PAN AMERICAN HEALTH ORGANIZATION. **Countries and territories with autochthonous Zika virus transmission in the Americas**. Washington, DC. Disponível em: http://www.paho.org/hq/index.php?option=com_content&view=article&id=11603&Itemid=41696&lang=en. Acesso em: 21 de nov.2016.

PARÁ. Secretaria de Estado de Saúde Pública do Pará (SESPA). 13º Informe Epidemiológico de 2016. Belém. Aug. Disponível em: <http://www.saude.pa.gov.br/?p=4171>. Acesso em: 09 de dez. 2016.

PAZ-BAILEY, G.; ROSENBERG, E.S.; DOYLE, K.; MUNOZ-JORDAN, J.; SANTIAGO, G.A.; KLEIN, L.; PEREZ-PADILLA, J.; MEDINA, F.A.; WATERMAN, S.H.; GUBERN, C.G.; ALVARADO, L.I.; SHARP, T.M. Persistence of Zika virus in body fluids - preliminary report. **N. Engl. J. Med**. 2017.

PENOT, P.; BRICHLER, S.; GUILLEMINOT, J.; LASCoux-COMBE, C.; TAULERA, O.; GORDIEN, E.; LEPARC-GOFFART, I.; MOLINA, J. Infectious Zika virus in vaginal secretions from an HIV-infected woman, France, August 2016. **Eurosurveillance**. v. 22, n. 3, p. 30444, 2017.

PETERSEN, E.E. Update: Interim Guidance for Health Care Providers Caring for Women of Reproductive Age with Possible Vírus Zika Exposure - United States. **MMWR. Morbidity and mortality weekly report**, 65, 2016.

POND, W.L. Arthropod-borne virus antibodies in sera from residents of South-East Asia. **Trans R Soc Trop Med Hyg**, v. 57, p. 364-371, 1963.

REUSKEN, C.; PAS, S., GEURTSVANKESSEL, C.; MÖGLING, R.; VAN KAMPEN, J.; LANGERAK, T.; KOOPMANS, M.; VAN DER EIJK, A.; VAN GORP, E. Longitudinal follow-up of Zika virus RNA in semen of a traveller returning from Barbados to the Netherlands with Zika virus disease, March 2016. **Euro Surveill**, v. 21, n. 2, p. 230251, 2016.

ROA, M. Zika virus outbreak: reproductive health and rights in Latin America. **Lancet**, v. 387, n. 10021, p 843, 2016.

RODRIGUEZ-MORALES, A. J.; ESPINOZA-FLORES, L. A. Should we be worried about sexual transmission of Zika and other arboviruses? **International Maritime Health**, v. 68, n. 1, p. 68-69, 2017.

SEPTFONS, A.; LEPARC-GOFFART, I.; COUTURIER, E.; FRANKE, F.; DENIAU, J.; BALESTIER, A.; GUINARD, A.; HEUZÉ, G.; LIEBERT, A.H.; MAILLES, A.; NDONG, J.R.; POUJOL, I.; RAGUET, S.; ROUSSEAU, C.; SAIDOUNI-OLEBSIR, A.; SIX, C.; SUBIROS, M.; C, V.; TERRIEN, E.; TILLAUT, H.; VIRIOT, D.; WATRIN, M.; WYNDELS, K. Travel-associated and autochthonous Zika virus infection in mainland France, Jan 1 to Jul 15. **Euro Surveill**, v. 21, n. 32, p. 30315, 2016.

SMITHBURN, K.C. Neutralizing antibodies against certain recently isolated viruses in the sera of human beings residing in East Africa. **J Immunol**, v. 69, p. 223-234, 1952.

SMITHBURN, K.C.; TAYLOR, R.M.; RIZK, F. Immunity to certain arthropod-borne viruses among indigenous residents of Egypt. **Am J Trop Med Hyg**, v. 3, p.9-18, 1954.

STRANGE, D. P.; ZARANDI, N. P.; TRIVEDI, G.; ATALA, A.; BISHOP, C. E.; SADRI-ARDEKANI, H.; VERMA, S. Human testicular organoid system as a novel tool to study Zika virus pathogenesis. **Emerging Microbes & Infections**, v. 7, p. 82, 2018.

- TANG, W. W.; YOUNG, M. P.; MAMIDI, A.; REGLA-NAVA, J. A.; KIM, K.; SHRESTA, S. A Mouse Model of Zika Virus Sexual Transmission and Vaginal Viral Replication. **Cell Report**, v.17, n. 12, p. 3091-3098, 2016.
- TAPPE, D.; RISSLAND, J.; GABRIEL, M.; EMMERICH, P.; GUNTHER, S.; HELD, G.; SMOLA, S.; SCHMIDT-CHANASIT, J. First case of laboratoryconfirmed Zika virus infection imported into Europe, November 2013. **Eurosurveillance**, v. 19, n. 4, p. 20685, 2014.
- TOWERS, S.; BRAUER, F.; CASTILLO-CHAVEZ, C.; FALCONAR, A. K. I.; MUBAYE, A.; ROMERO-VIVAS, C. M. E. Estimate of the reproduction number of the 2015 Zika virus outbreak in Barranquilla, Colombia, and estimation of the relative role of sexual transmission. **Epidemics**, v. 17, p. 50-55, 2016.
- TURMEL, J.M.; ABGUEGUEN, P.; HUBERT, B.; VANDAMME, Y.M.; MAQUART, M.; LE GUILLOU-GUILLEMETTE, H.;LEPARC-GOFFART, I. Late sexual transmission of Zika virus related to persistence in the semen. **The Lancet**, n. 16, p. 30775-9, 2016.
- VENTURI, G.; ZAMMARCHI, L.; FORTUNA, C.; REMOLI, M.E.; BENEDETTI, E.; FIORENTINI, C.; TROTTA, M.; RIZZO, C.; MANTELLA, A.; REZZA, G.; BARTOLONI, A. An autochthonous case of Zika due to possible sexual transmission, Florence, Italy, 2014. **Euro Surveill**, v. 21. n. 8, p. 30148, 2016.
- VISSEAU, B.; MORTIER, E.; HOUHOU-FIDOUH, N.; BRICHLER, S.; COLLIN, G.; LARROUY, L.; CHARPENTIER, C.; DESCAMPS, D. Zika virus in the female genital tract. **Lancet Infectious Diseases**, 1000-01.
- World Health Organization (WHO). 2016a. **Prevention of sexual transmission of Zika virus: interim guidance update**. World Health Organization, Geneva, Switzerland. Set 6. Disponível em: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/204421/1/WHO_ZIKV_MOC_16.1_eng.pdf. Acesso em: 08 de dez. 2016.
- WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). **Situation report: Zika virus microcephaly, Guillain-Barré syndrome**. Geneva: WHO. Sep 01. Disponível em: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/249597/1/zikasi_trep1Sept16-eng.pdf. Acesso em: 10 de dez. 2016.
- WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). 2016a. **Sexual transmission of Zika Virus: Current status, challenges and research priorities**. Geneva, Switzerland. Dez 2017. Disponível em: <http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/259583/WHO-RHR-17.23-eng.pdf?sequence=1>. Acesso em: 30 de jun, 2018.
- YOCKEY, L.J.; VARELA, L.; RAKIB, T. Vaginal Exposure to Zika Virus During Pregnancy Leads to Fetal Brain Infection. **Cell**, v. 166, n. 5, p. 1247-1256, 2016.
- ZAMMARCHI, L.; TAPPE, D.; FORTUNA, C.; REMOLI, M.E.; GÜNTHER, S.; VENTURI, G.; BARTOLONI, A.; SCHMIDT-CHANASIT, J. Zika virus infection in a traveller returning to Europe from Brazil, Mar 2015. **Euro Surveill**, v. 20, n. 23, p. 21153, 2015.