

Microcefalia associada ao zika vírus: um relato de caso.

Microcephaly associated with zikavirus: a case report.

Renata Tavares Raymuno¹; Andreia de Santana S. Moreira²

¹Discente do curso de Medicina do Centro Universitário Serra dos Órgãos – UNIFESO

²Docente do curso de Medicina do Centro Universitário Serra dos Órgãos – UNIFESO

Resumo

Introdução: O ZIKV é da família Flaviviridae que começou a circular em território nacional em 2015. Está associado ao quadro clínico de febre e exantema maculopapular dentre outros sintomas. Quando associado à gravidez pode levar a síndrome de microcefalia. **Objetivo:** Relatar caso clínico de um paciente com diagnóstico de microcefalia associada à infecção pelo vírus da Zika, enfatizando o quadro clínico do paciente e identificar as implicações da microcefalia no desenvolvimento infantil. **Método:** Estudo observacional, descritivo, transversal do tipo relato de caso e uma breve revisão bibliográfica não sistemática para a discussão do caso com dados da literatura. **Discussão:** Os casos de microcefalia associada ao ZIKV esta devem ser identificados precocemente, confirmados e acompanhados com extrema atenção, pois está criança precisa de suporte multiprofissional para seu desenvolvimento. **Conclusão:** Estamos diante de uma patologia emergente que nos desafia a buscar novos conhecimentos para atender as demandas descritas no caso abordado.

Descritores: ZIKA vírus; Infecção pelo Zika virus

Abstract

Background: ZIKV is of family Flaviviridae that began to circulate in the national territory in 2015. It is associated with the clinical picture of fever and exanthema among other symptoms. When associated with pregnancy can lead to microcephaly. **Aims:** To report a clinical case of a patient with a diagnosis of microcephaly associated with Zika virus infection, emphasizing the clinical picture of the patient and to identify the implications of microcephaly in child development. **Methods:** Observational, descriptive, cross-sectional study of the case report type and a brief non-systematic bibliographic review for the discussion of the case with data from the literature. **Results:** The cases of microcephaly associated with ZIKV this should be identified early, confirmed and monitored with extreme attention, since this child needs multi-professional support for its development. **Conclusions:** We are facing an emerging pathology that challenges us to seek new knowledge to meet the demands described in the case addressed.

Keywords: Zika Virus; Zika Virus Infection

1. Introdução

O Zikavírus(ZIKV) é um arbovírus do gênero *Flavivirus*, família Flaviviridae, que foi identificado na floresta Zika em Uganda em 1947, na ocasião o vírus foi isolado em um macaco Rhesus, e em 1952, no leste da África houve a primeira evidência de infecção humana pelo Zikavírus(1).

Entre 1951 e 2007 o Zika vírus manteve sua circulação entre humanos, com casos esporádicos de doença, sempre restrito a regiões da África e da Ásia, porém, no ano de 2007, houve a documentação de surto de infecção por vírus Zika na ilha de Yap no oceano Pacífico, sendo esta a primeira manifestação de uma possível globalização desta infecção. Chegou as Américas, inicialmente para a ilha da Páscoa no ano de 2014 e, desde então, vem conquistando territórios neste continente, havendo transmissão documentada em vários países, destacando-se o Brasil e a Venezuela (1,2).

Em março de 2015 foi realizado um dos primeiros registros da doença pelo ZIKV no estado da Bahia, Nordeste do Brasil, em que os pacientes com "síndrome de dengue-like". Em abril de 2015 a transmissão autóctone por ZIKV foi confirmada no Brasil, e em maio deste mesmo ano, o Ministério da Saúde do Brasil confirmou a circulação do vírus (2).

Grande parte das pessoas infectadas pelo Zika vírus se mantiveram assintomática. Nas pessoas infectadas que desenvolvem sintomas o quadro clínico se caracteriza pelo aparecimento de uma síndrome febril exantemática e as manifestações mais comuns da doença são febre, exantema maculopapular, prurido, cefaleia, artralgias, mialgias, astenia e sufusão conjuntival, que surgem 3 a 12 dias

após a picada do mosquito infectado, sendo que estas queixas são muito semelhantes às apresentadas por outras arboviroses(1).

A maioria dos pacientes sintomáticos infectados pelo ZIKV apresenta uma doença branda e autolimitada, com duração próxima há uma semana com caráter benigno, entretanto, relatos mais recentes, associam o vírus Zika a complicações neurológicas como a síndrome de *Guillian-Barré* e a malformações fetais em mulheres infectadas durante a gravidez (3,4).

A transmissão é principalmente vetorial por mosquitos da família Culicidae e do gênero *Aedes*, principalmente *Aedes aegypt*, que reside nas regiões tropicais e subtropicais. O vírus normalmente é transmitido para artrópodes hematófagos durante a sua refeição de sangue e reproduz no vetor, sem afetá-lo, permanecendo no inseto durante todo o seu ciclo de vida. Outras formas de transmissão que estão sendo conhecidas são a relação inter-humana, através de relações sexuais, e também foi descrito a transmissão vertical, que está sendo considerada responsável por um aumento excessivo no número de nascimentos de crianças com microcefalia (1,5).

O diagnóstico de certeza pode ser definido na fase aguda da doença (do 1º até o 5º dia), a partir da detecção de RNA viral presente no soro através de técnicas de biologia molecular, que consiste principalmente na reação em cadeia de polimerase – transcrição reversa (RT-PCR). O teste sorológico específico (ELISA ou neutralização) para detectar IgM ou IgG contra vírus Zika torna-se positivo após o 6º dia da doença, período em que anticorpos contra o vírus começam a ser produzidos. Porém, devido à reação cruzada com outros flavivírus como o vírus dengue, os resultados de sorologia devem ser interpretados de maneira criteriosa (2, 3,6).

Contudo, deve-se salientar que devido ao aumento significativo dos casos suspeitos de Zika vírus no país, o diagnóstico dessa arbovirose pode ser realizado rotineiramente pelo critério clínico-epidemiológico, já que não se dispõe de uma rede laboratorial com suporte adequado para realizar testes em todos os casos suspeitos até o momento (1,2,6).

A microcefalia é definida como a medida da circunferência occipitofrontal dois ou mais pontos abaixo do desvio padrão para idade gestacional e sexo. O cérebro de pacientes identificados com microcefalia é proporcionalmente menor, assim cerca de 90% dos casos estão associados a algum tipo de deficiência intelectual (3).

Na síndrome da Zika congênita, alterações cerebrais parecem ocorrer em qualquer período da gestação, mas em especial no primeiro trimestre gestação. A microcefalia congênita pode cursar com inúmeras alterações, sendo as mais frequentes a deficiência intelectual, paralisia cerebral, epilepsia, dificuldade de deglutição, anomalias dos sistemas visual e auditivo, além de distúrbio do comportamento como TDAH e autismo (4).

Desse modo, a associação do surto da infecção pelo Zika vírus, gestantes acometidas pelo vírus e o aumento dos casos de microcefalia devem ser investigadas a fundo para detectar as implicações desta condição e as possíveis alterações intelectuais e de desenvolvimento neuropsicomotor e definir suas consequências na vida das crianças afetadas (4).

2. Objetivos

2.1 Objetivo primário:

Relatar caso clínico de um paciente com diagnóstico de microcefalia associada à infecção pelo vírus da Zika, enfatizando o quadro clínico do paciente.

2.2 Objetivos secundários:

- Identificar as implicações da microcefalia no desenvolvimento infantil.
- Reconhecer os principais danos cerebrais relacionados a infecção pelo Zika vírus.
- Sumarizar e apresentar as principais alterações neurológicas relacionadas ao tema.

3. Metodologia

Estudo observacional, descritivo, transversal do tipo relato de caso e uma breve revisão bibliográfica não sistemática para a discussão do caso com dados da literatura. Foi realizada uma pesquisa eletrônica usando o PubMed, BVS (SciELO e Medline) e Google Acadêmico. As publicações selecionadas relacionadas ao tema, foram avaliadas, quanto a sua validade e conteúdo sendo apresentado e sumarizado. No método de busca foram usadas palavras chaves como ZIKA vírus, ZIKA vírus e microcefalia, *ZikavirusMicrocephaly*. Os 21 artigos selecionados e utilizados na revisão foram publicados entre os anos de 2015 e 2017 e tiveram suas referências revisadas.

4. Relato do Caso

Lactente do sexo masculino, três meses de idade, natural e residente em Teresópolis, Rio de Janeiro. Encaminhado ao ambulatório de Neuropediatria por ter nascido com microcefalia.

História gestacional, parto e nascimento: Gesta II, Para II, Abortos zero. Mãe fez pré-natal incompleto com apenas quatro consultas, refere exantema pruriginoso com febre no terceiro mês de gestação. Tem PCR para ZIKV positivo na época do exantema. Nasceu de parto normal, a termo, pequeno para a idade gestacional (PIG), peso ao nascimento: 2080 gramas (g), comprimento ao nascer: 43 centímetros (cm), perímetro cefálico: 28,3 cm. APGAR 8/8. Evolução neonatal sem intercorrências.

História patológica pregressa: nada digno de nota.

História familiar: pais jovens, saudáveis e não consanguíneos.

Ao exame físico: peso: 4350 g, perímetro cefálico 35 cm (percentil 3 do gráfico). Sem outros dismorfismos aparentes, exceto desproporção crânio facial. Sem manchas na pele e/ou disrafismos espinhais. Padrão motor de semiflexão, hipertonia apendicular com mãos totalmente fechadas, hipotonia axial, não apresentando sustento cefálico, apenas livra a via aérea quando colocado em decúbito ventral. Reflexos primitivos: RTCA mantido, Babkin, Moro, preensão palmar e plantar todos presentes e vivos. Reflexo cutâneo plantar em extensão bilateral do tipo leque. Reflexos profundos vivos e simétricos. Não acompanha com o olhar, não sorri, tem reflexo visual de ameaça negativo e reflexo cocleopalpebral negativo bilateral.

Nessa consulta foi solicitado tomografia computadorizada de crânio (TCC) e recomendado que mantivesse a reabilitação com fisioterapia motora.

Na consulta subsequente, lactente estava com cinco meses e meio de idade, apresentava perímetro cefálico de 35 cm (abaixo do percentil 3 do gráfico) indicando microcefalia, mantendo o exame neurológico com comprometimento motor piramidal bilateral com hipotonia axial e hipertonia apendicular, sem sustento cervical, sem acompanhar com o olhar, apresentando movimentos erráticos oculares e mantendo reflexo cocleopalpebral negativo bilateralmente. Não tem relato de crises convulsivas e não faz uso de medicações. Traz TCC mostrando calcificações parenquimatosas em região corticosubcortical e dilatação ventricular. Traz, ainda, o resultado das sorologias do lactente colhidas ao nascer: IgG e IgM positivos para Dengue, IgG e IgM negativos para Toxoplasmose, IgG e IgM negativos para Herpes, IgG positivo e IgM negativo para Citomegalovírus, IgG positivo e IgM negativo para Rubéola.

Lactente permanece em atendimento de reabilitação com fisioterapia motora e aguardando a realização de exames complementares, tais como: ressonância magnética de encéfalo a fim de avaliar possíveis malformações associadas, em especial, as do desenvolvimento do córtex cerebral e eletroencefalograma.

5. Discussão

Em outubro de 2015, em Pernambuco houve o surto de microcefalia que levou o Ministério da Saúde (MS) a investigar este evento raro e contrário ao perfil clínico e epidemiológico do Estado (2,5,7).

Segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS) a microcefalia é definida como uma malformação congênita de etiologia complexa e multifatorial, envolvendo fatores genéticos e ambientais que é identificada a partir da medição do Perímetro Cefálico (PC) (8, 9).

Recentemente houve a atualização com definição de novos parâmetros para o diagnóstico de microcefalia: sendo para meninos PC igual ou inferior a 31,9 centímetros, e, para meninas, igual ou inferior a 31,5 centímetros. Estes valores correspondem a bebês nascidos a termo. Para bebês prematuros a mudança ocorrerá na curva de referência para definição de caso suspeito de microcefalia. O novo padrão foi adotado pelo MS tem com o objetivo de padronizar as referências para todos os países, (10, 12). No caso do paciente relatado, seu PC ao nascer era de 28,3cm.

Não podemos considerar a microcefalia como uma doença em si, mas um sinal de destruição ou déficit do crescimento cerebral. Pode ser classificada como primária quando tem origem genética, cromossômica ou ambiental, incluindo infecções ou secundária, quando consequência de evento danoso que atingiu o cérebro em crescimento, no fim da gestação ou no período peri e pós-natal(10,13, 14).

A microcefalia apresenta sequelas que dependem de fatores como sua etiologia e da idade em que ocorreu o evento. Quanto mais precoce a afecção, mais graves serão as anomalias do sistema nervoso central (SNC). No caso da síndrome da Zika congênita, parecem ocorrer alterações cerebrais também nos segundo e terceiro trimestres da gestação. No caso descrito a infecção ocorreu no primeiro trimestre de gestação, período crítico em que ocorre a embriogênese. A microcefalia congênita pode cursar diversas alterações, sendo as mais frequentes a deficiência intelectual,

paralisia cerebral, epilepsia, dificuldade de deglutição, anomalias do sistema visual e auditivo, além de distúrbio do comportamento (TDAH e autismo) (10, 12,15, 17).

Após o significativo aumento dos casos de microcefalia nas regiões onde estava ocorrendo a epidemia de infecção pelo Zikavírus o MS começou a estabelecer uma relação entre a infecção pelo vírus Zika na gestação e a ocorrência de microcefalia em recém-nascidos (RN) (2, 15,16).

Mesmo com poucos estudos a respeito os conhecimentos sobre a evolução natural da doença e sua patogenia, as evidências atuais foram consideradas fortes para estabelecer a relação causal entre a infecção pelo ZIKV durante a gravidez, em especial no primeiro trimestre e não necessariamente sintomática, e o aumento da frequência de abortos, natimortos e mortalidade precoce, além da microcefalia (2, 10, 13, 16).

A microcefalia relacionada ao vírus Zika foi descrita pela primeira vez na história com base no surto vivenciado no Brasil. No entanto, caracteriza-se pela ocorrência de microcefalia com ou sem outras alterações no Sistema Nervoso Central (SNC) em crianças cuja mãe tenha histórico de infecção pelo vírus Zika na gestação. Mesmo sendo o período embrionário considerado o de maior risco para múltiplas complicações decorrentes de processo infeccioso, o sistema nervoso central ainda se mantém suscetível a complicações durante toda a gestação (10, 16, 17, 19).

A gravidade das complicações da infecção pelo vírus Zika na gestação e o grau de comprometimento do sistema nervoso e suas estruturas depende de diversos fatores, tais como: estágio de desenvolvimento do conceito, relação dose-resposta, genótipo materno-fetal e mecanismo patogênico específico de cada agente etiológico (10, 16, 17, 19).

Durante o pré-natal, deve realizar a detecção e a notificação de todos os casos de gestante com possível infecção pelo vírus Zika, feto com alterações do SNC possivelmente relacionada a infecção pelo vírus Zika durante a gestação, aborto espontâneo decorrente de possível associação com infecção pelo vírus Zika, durante a gestação, natimorto decorrente de possível infecção pelo vírus Zika durante a gestação e recém-nascido vivo (RNV) com microcefalia possivelmente associada a infecção pelo vírus Zika, durante a gestação, para que o processo de investigação e confirmação seja instalado e também para que o caso seja devidamente confirmado ou descartado e também para a promoção de ações de atenção à saúde e descrição dessa nova doença(16,17,18).

Estudos clínicos importantes foram realizados por especialistas (pediatras, geneticistas, biólogos, biomédicos, etc.), que a partir do cenário epidemiológico no Brasil no final de 2015. Deste modo, iniciou um registro clínico com a descrição sistematizada da anamnese perinatal (identificação, caracterização demográfica, história pessoal, familiar e perinatal, exposição a teratógenos, etc.), do exame físico dismorfológico completo (todos os defeitos congênitos presentes ao nascer, além da microcefalia) e dos achados de exames complementares (neuroimagem, oftalmológicos, audiológicos, exames virológicos, etc.), com o objetivo de conhecer as alterações mais prevalentes em recém-nascidos expostos ao ZIKV no período antenatal (2, 4, 8).

As alterações que estão mais associadas à microcefalia estão relacionadas ao déficit intelectual e a outras condições que incluem epilepsia, paralisia cerebral, atraso no desenvolvimento de linguagem e/ou motor, estrabismo, desordens oftalmológicas, cardíacas, renais, do trato urinário, entre outras. A identificação dos casos suspeitos

e o estabelecimento do diagnóstico diferencial com causas genéticas e outros teratogênicos ambientais, como as infecções pré-natais, o álcool, a exposição pré-natal ao RX e alguns medicamentos, deve ser feito, já que em todas estas condições a microcefalia pode ser observada (4, 8, 9, 17, 19).

Para a confirmação diagnóstica de microcefalia associada à infecção congênita pelo Zika vírus devem ser seguidos os protocolos clínicos estaduais, com coleta de soro/plasma e LCR dos recém-nascidos para confirmação laboratorial da infecção pelo ZIKV em recém-nascidos expostos intraútero a esse teratogêno, além de serem investigadas outras causas de microcefalia e defeitos congênitos, especialmente por infecções verticais (TORCHS) (4, 2, 9, 13, 14,). Como observamos, neste caso, houve o rastreio para outras causas infecciosas que também podem levar a microcefalia, porém a análise do LCR , não foi realizada.

O exame físico dos recém-nascidos com síndrome da infecção congênita pelo ZIKV tem como característica principal a microcefalia, geralmente grave, com importante desproporção craniofacial como observado no caso relatado. Outros achados comuns são: acentuada protuberância óssea occipital, fontanelas fechadas ao nascer, excesso de pele e/ou dobras de pele no escalpo, além de hérnia umbilical (2, 9, 10, 14).

Entre as alterações neurológicas observadas a hipertonia global grave com hiperreflexia, irritabilidade, hiperexcitabilidade, choro excessivo, distúrbio de deglutição, além de respostas auditivas e visuais comprometidas são comumente observados e estão presentes no caso descrito. Algumas crianças apresentam crises convulsivas já no período neonatal, e observou-se um aumento da frequência destas crises durante o seguimento, sendo a ocorrência de crises epilépticas mais

evidentes a partir dos três meses de idade e os espasmos epilépticos o tipo mais comum (2,10, 18).

No paciente desta pesquisa ainda detectamos também comprometimento motor piramidal bilateral com hipotonia axial e sem sustento cervical, sem acompanhar com o olhar.

Os exames de imagem do SNC (ultrassonografia transfontanela, tomografia e ressonância magnética) mostram essa nova síndrome, com características diferentes das observadas em recém-nascidos com microcefalia ocasionada por outras etiologias, mostrando marcantes calcificações difusas, puntiformes e predominando na junção corticossubcortical, podendo estar presente ainda no tronco, núcleos da base e região periventricular. Outros achados incluem comprometimento do padrão de migração neuronal, além de dilatação ventricular, atrofia cortical, atrofia de tronco ou cerebelo e disgenesias do corpo caloso. O eletroencefalograma evidencia anormalidades de natureza não epileptiforme inespecíficas, mas também variáveis anormalidades de características epilépticas (focais, multifocal ou generalizada, podendo evoluir para o padrão hipsarrítmico), devendo fazer parte do protocolo de seguimento dessas crianças (10, 12, 13, 18, 20). A TC de crânio do paciente relatado evidenciou calcificações parenquimatosas em região corticossubcortical e dilatação ventricular, como descreve a literatura. O eletroencefalograma e a RNM ainda não haviam sido realizados.

Também houve relatos de RN com comprovação de infecção congênita pelo ZIKV, com a presença das anormalidades descritas acima nos exames de imagem, porém sem microcefalia ao nascer, nesses casos a microcefalia se instala durante o desenvolvimento da criança (21).

Também foram identificadas deformidades ósseas, em especial a artrogripose (contraturas congênitas) e pés tortos congênitos em menor frequência. Anormalidades oculares já foram documentadas nessa população, sendo descritos casos de atrofia macular, além de nistagmo horizontal, alteração na retina, no nervo óptico (10, 20). Estes achados não foram identificados no paciente.

O seguimento das crianças diagnosticadas com microcefalia associada à infecção congênita pelo ZIKV deve ser amplo a fim de detectar qualquer déficit cognitivo, neurológico, psicomotor ou social com objetivo de promover ações precoces para o pleno desenvolvimento da criança (17).

A amamentação deve ser mantida mesmo em casos suspeitos ou confirmados. O acompanhamento da mãe e do RN com microcefalia por uma equipe multiprofissional especializada é essencial para garantir acolhimento, apoio e informação a família, além de oferecer estimulação precoce ao RN com objetivo de reduzir os possíveis atrasos no desenvolvimento e socialização. Porém, a garantia de acesso e qualidade desse acompanhamento para todos os RN com microcefalia e família, é grande desafio para o Brasil e demais países acometidos (16, 10).

Durante o primeiro semestre de vida do lactente devem ser observados os aspectos de desenvolvimento físico como peso, estatura, crescimento de perímetro cefálico, habilidades motoras, como presença e desaparecimento de reflexos primitivos em época esperadas e condições favoráveis para sustentar a cabeça, pegar objetos, levar objetos à boca, controle de tronco, habilidades de linguagem expressiva, olhar em direção aos sons, reconhecer seu nome e habilidades cognitivas e sociais emitir sorriso social, reconhecer pessoas familiares, olhar objetos em movimento, reagir a interações e expressões dos cuidadores (10, 17).

No caso descrito, já com cinco meses e meio de idade o lactente apresentava perímetro cefálico abaixo do percentil 3 do gráfico (35cm) indicando microcefalia, no exame neurológico havia a persistência do comprometimento motor piramidal bilateral, hipotonia axial e hipertonia apendicular, sem sustento cervical, sem acompanhar com o olhar, apresentava movimentos erráticos oculares e manteve reflexo cocleopalpebral negativo bilateralmente, baseado neste exame físico já podemos observar o grave comprometimento neurológico e sensorial (com acometimento visual e auditivo).

Até o final do segundo semestre de vida, a criança deve ser capaz de virar-se e ficar sentado, engatinhar ou ficar em pé com apoio (área motora); começa a pronunciar sílabas do seu idioma, compreensão de sim e não, uso da vocalização para chamar a atenção dos adultos e resposta a comandos verbais simples (área da linguagem); começa a reconhecer objetos, busca por objetos escondidos, demonstra compartilhada ao olhar para alvos apontados pelo cuidador (área cognitiva e social) (10).

Até os dois anos de idade a criança já apresenta algumas características típicas do desenvolvimento como: habilidades para andar sem auxílio, empilhar blocos; na área da linguagem, pronunciar palavras e juntá-las em frases curtas, reconhecer nomes de terceiros; na área cognitiva e social, começa a interagir com outras crianças durante a brincadeira, começa a brincar com objetos de forma adequada (como bonecas ou carrinhos), começa a conhecer cores (10,17).

Neste sentido a avaliação do desenvolvimento neuropsicomotor deve ser constante em todas as fases da infância e adolescência com o objetivo de reconhecer atrasos e alterações destas e outras habilidades descritas acima ao longo do crescimento a

fim de implementar ações de intervenção. Estas devem ser de carácter prospectivo e devem envolver também a avaliação de padrões de funcionamento comportamental e indicadores de adaptação social e familiar.

O acompanhamento familiar para se verificar indicadores de saúde mental, além de suporte social e qualidade de vida, são fundamentais no atendimento a crianças com transtornos do desenvolvimento, especialmente quando associada ao déficit intelectual. O apoio multiprofissional é um importante fator de proteção e promoção de saúde mental nos pais dessas crianças. O suporte socioemocional auxilia no desenvolvimento de estratégias de enfrentamento para as dificuldades de manejo da vida diária em pais de crianças com déficit intelectual (10, 17).

6. Conclusão

Constatamos que a microcefalia associada ao ZIKV ainda é um desafio nos dias atuais visto que a sua fisiopatologia ainda não foi completamente esclarecida. É preciso se manter em constante atualização para atender as crianças que apresentam este diagnóstico da melhor forma.

O RN que apresenta microcefalia precisa ser acompanhado de forma regular e multiprofissional para que esta criança seja estimulada integralmente explorando o máximo do seu potencial intelectual e neuropsicomotor e também para seja possível a detecção precoce dos possíveis problemas ou atrasos no desenvolvimento, possibilitando intervenção adequada.

7. Referências

1. Ministério da Saúde (BR). Secretaria de Vigilância em Saúde. Febre pelo vírus Zika: uma revisão narrativa sobre a doença. Bol Epidemiol. 2015; 46(26).
2. Feitosa IML., Schuler-Faccini, L., Sanseverino MTV. Aspectos importantes da Síndrome da Zika Congênita para o pediatra e o neonatologista. Boletim Científico de Pediatria. 2016; 5(3).
3. De Oliveria-Szejnfeld PS, Levine D, de Oliveira Melo A S. (2016). Congenital brain abnormalities and Zika virus: what the radiologist can expect to see prenatally and postnatally. Radiology. 2016; 281:1-16.
4. de Oliveira Melo A S, Aguiar RS, Amorim MMR, Arruda MB, de Oliveira Melo F, Ribeiro STC et al. M. (2016). Congenital Zikavirusinfection: beyond neonatal microcephaly. JAMA Neurology. 2016; 73(12): 1407-16.
5. Henriques CM P, Duarte E, Garcia L P. Desafios para o enfrentamento da epidemia de microcefalia. Epidemiologia e Serviços de Saúde. 2016; 25(1): 7-10.
6. Luz, KG., Santos GIVD, Vieira RDM. Febre pelo vírus Zika. Epidemiologia e Serviços de Saúde.2015; 24(4): 785-88.
7. Prata MB, Marques N, Zé L Z et.al. Infecção por zika vírus uma nova doença de importação. Revista Portuguesa de Doenças Infectocontagiosas. Jan - Abr 2015; 11(1):
8. Marinho F, Araújo VEMD, Porto DL, Ferreira H L., Coelho MRS et al. Microcephaly in Brazil: prevalence and characterization of cases from the Information System on Live Births (Sinasc), 2000-2015. Epidemiologia e Serviços de Saúde.2016; 25(4), 701-12.
9. Nielsen-Saines K., Edwards MS, Weisman LE, Armsby C. Congenital Zika virus infection: Clinical features, evaluation, and management of the neonate. UpToDate. 2017.
10. Eickmann SH., Carvalho MDCG, Ramos RCF, Rocha MA., van der Linden V, da Silva PFS. Síndrome da infecção congênita pelo vírus ZikaZikavirus congenital syndrome Síndrome de la infección congénita del virus Zika. Cad. Saúde Pública 2016; 32(7), e00047716.

11. Pinto Junior VL, Luz K., Parreira R, Ferrinho P. (2015). Vírus Zika: revisão para clínicos. *Acta Med Port.* 2015 Nov-Dec;28(6):760-65.
12. Tomal NR. Zika vírus associado à microcefalia. *Revista de Patologia do Tocantins.* 2016; 3(2): 32-45.
- 13; Mlakar J., Korva M, Tul N, Popović M, Poljšak-Prijatelj M, Mraz J et al. A. Zika virus associated with microcephaly. *N Engl J Med.* 2016; 2016(374): 951-58.
14. De Carvalho NS, De Carvalho BF, Fugaça C A, Dóris B, Biscaia ES. Zika virus infection during pregnancy and microcephaly occurrence: a review of literature and Brazilian data. *Brazilian Journal of Infectious Diseases.* 2016; 20(3): 282-9.
- 15; Santos CM, Basílio E. Zika vírus, Chikungunya e Dengue: uma tríplice epidemia e um vetor comum. *Estudo técnico N°004/2016/CAL/MD/CMRJ.* 2016.
16. Salge AKM, Castral TC, Sousa MCD, Souza RRG, Minamisava R, Souza SMBD. Infecção pelo vírus Zika na gestação e microcefalia em recém-nascidos: revisão integrativa de literatura. *Rev. Eletr. Enf. [Internet].* 2016.
17. Brunoni D, Blascovi-Assis SM, Osório AAC, Seabra AG, Amato CADLH, Teixeira MCTV, Carreiro LRR. Microcephaly and other Zika virus related events: the impact on children, families and health teams. *Ciencia&Saude Coletiva.* 2016; 21(10), 3297-302.
18. Cavalheiro S, Lopez A., Serra S, Cunha A, Costa MDS, Moron A, Lederman HM. Microcephaly and Zika virus: neonatal neuroradiological aspects. *Child's Nervous System.*2016; 32(6): 1057-60.
19. Ministério da Saúde (BR). Secretaria de Vigilância em Saúde. Protocolo de vigilância e resposta à ocorrência de microcefalia relacionada à infecção pelo vírus Zika. 2015; disponível em:
<http://portalarquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2015/dezembro/09/Microcefalia---Protocolo-de-vigil--ncia-e-resposta---vers--o-1----09dez2015-8h.pdf>
20. Moore CA, Staples JE, Dobyns WB, Pessoa A, Ventura CV, Da Fonseca EB, Rasmussen SA. Characterizing the pattern of anomalies in congenital Zika syndrome for pediatric clinicians. *JAMA Pediatrics.*2017;171(3), 288-95.

21. van der Linden V. (2016). Description of 13 infants born during October 2015–January 2016 with congenital Zika virus infection without microcephaly at birth—Brazil. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2016; 65:1343–48