

Síndrome congênita associada ao vírus Zika: revisão sistemática das publicações nos dois anos sequenciais à epidemia no Brasil

Congenital Zika Virus Syndrome: systematic review of publications in the two years following the epidemic in Brazil

Patrícia Dumke da Silva Moeller¹, Denize Bomfim de-Souza², Lisiane Seguti Ferreira³

¹Secretaria de Saúde do Governo do Distrito Federal, Pediatria - Brasília - DF - Brasil.

²Faculdade de Ensino e Pesquisa de Ciências da Saúde do Distrito Federal, Pediatria - Brasília - DF - Brasil.

³Faculdade de Medicina da Universidade de Brasília (UnB), Área da Medicina da Criança e do Adolescente - Brasília - DF - Brasil.

Palavras-chave:

Infecção por Zika vírus. Retardo do Crescimento Fetal. Anormalidades Congênitas.

Keywords:

Zika Virus Infection. Developmental Disabilities. Congenital Abnormalities.

Resumo

Introdução: Desde a epidemia de infecção por vírus zika em 2015, vem sendo descrita uma série de malformações do sistema nervoso central e alterações relacionadas à síndrome congênita associada ao vírus zika (SCVZ). Esta vem sendo amplamente estudada e é considerada a manifestação mais preocupante dessa infecção. **Objetivo:** Realizar uma revisão sistemática da literatura, das publicações feitas nos anos de 2016 e 2017, referente aos aspectos clínicos da SCVZ. **Fonte de dados:** Buscas nas bases de dados PubMed / National Library of Medicine, Cochrane Library e Biblioteca Virtual em Saúde, entre os anos de 2016 e 2017, utilizando os termos *zika virus*, *congenital abnormalities* e *microcephaly*. Foram selecionados artigos originais abordando aspectos clínicos da síndrome. **Síntese de dados:** Foram encontradas 47 publicações, todas sobre fetos ou lactentes, sendo 37 referentes a pacientes no Brasil. Lactentes com SCVZ podem apresentar parâmetros antropométricos normais ou reduzidos ao nascimento. Características dismórficas comuns são: desproporção craniofacial, aumento da proeminência occipital e contraturas articulares. Irritabilidade, síndrome piramidal, distonia e epilepsia são achados neurológicos frequentes. Dentre as alterações oculares mais comuns estão: estrabismo, nistagmo e atrofia coriorretiniana. Surdez neurossensorial e disfagia também podem fazer parte do quadro. Os principais achados neurorradiológicos são calcificações cerebrais e malformações do desenvolvimento cortical. **Conclusão:** A SCVZ é resultado de dano direto ao sistema nervoso central fetal e causa lesões que seguem o padrão de uma sequência disruptiva cerebral fetal, sendo possível observar um espectro de gravidade. O efeito sobre outros órgãos leva a complicações multissistêmicas, e o conjunto confere significativa morbidade e impacto na sociedade.

Abstract

Introduction: Since the epidemic of Zika virus infection in 2015, a series of malformations of the central nervous system and changes related to the congenital syndrome associated with the Zika virus (SCVZ) have been described. This has been widely studied and is considered the most worrying manifestation of this infection. **Objective:** To carry out a systematic review of the literature, of the publications made in the years 2016 and 2017, referring to the clinical aspects of SCVZ. **Data source:** Searches in the databases PubMed / National Library of Medicine, Cochrane Library and Virtual Health Library, between the years 2016 and 2017, using the terms *zika virus*, *congenital abnormalities* and *microcephaly*. Original articles addressing clinical aspects of the syndrome were selected. **Data synthesis:** 47 publications were found, all about fetuses or infants, 37 of which refer to patients in Brazil. Infants with SCVZ may have normal or reduced anthropometric parameters at birth. Common dysmorphic features are: craniofacial disproportion, increased occipital prominence and joint contractures. Irritability, pyramidal syndrome, dystonia and epilepsy are frequent neurological findings. Among the most common ocular changes are: strabismus, nystagmus and chorioretinal atrophy. Sensorineural deafness and dysphagia can also be part of the picture. The main neuroradiological findings are cerebral calcifications and malformations of cortical development. **Conclusion:** SCVZ results from direct damage to the fetal central nervous system and causes injuries that follow the pattern of a fetal brain disruptive sequence, and a spectrum of severity can be noticed. The effect on other organs leads to multisystemic complications, and the combination confers significant morbidity and impact on society.

Introdução

O vírus zika é um vírus de ácido ribonucleico (RNA) da família *Flaviviridae*, isolado pela primeira vez em 1947, durante um estudo sobre febre amarela realizado em macacos *rhesus* na Floresta Zika, em Uganda¹. A infecção em humanos é conhecida desde 1953. Historicamente, apresentava-se como pequenos surtos esporádicos limitados ao continente africano e, desde a década de 1980, também ao Sudeste Asiático. No ano de 2007, entretanto, uma epidemia ocorreu em Yap, uma das ilhas dos Estados Federados da Micronésia. Nos anos seguintes, houve epidemias também em outras ilhas do Pacífico, como Polinésia Francesa, Ilhas Cook, Nova Caledônia, Ilha de Páscoa, Samoa e Samoa Americana. A expansão dos casos levou a Organização Mundial da Saúde (OMS) a declarar uma Emergência de Saúde Pública de Interesse Internacional em fevereiro de 2016.^{2,3}

O Brasil parece ter sido a porta de entrada do vírus zika nas Américas, supostamente no ano de 2013. Uma epidemia foi reconhecida pelo governo brasileiro em março de 2015 em Salvador, Bahia, e em poucos meses espalhou-se para outros estados, particularmente na Região Nordeste. Em novembro do mesmo ano, o Ministério da Saúde (MS) declarou situação de Emergência de Saúde Pública de Importância Nacional. Ao longo de 2016, observou-se expansão dos casos para as regiões Centro-Oeste, Sudeste e Norte.^{2,4-6}

A mudança no padrão de infectividade do vírus zika, que surpreendeu populações de diversos países, em particular o Brasil, pode ser explicada por mutações identificadas nas cepas obtidas durante as epidemias.^{7,8} O vírus possui como principais vetores os mosquitos da família *Aedes*, especialmente *Aedes aegypti* e *Aedes albopictus*.⁹

Estima-se que 80% dos casos de infecção pelo vírus zika sejam assintomáticos. Quando ocorrem, os sintomas se desenvolvem após um período de incubação de três a 12 dias. Costumam ser leves e autolimitados, com duração máxima de duas semanas, e incluem exantema maculopapular, febre baixa, fadiga, mialgia e cefaleia. Entretanto, vêm sendo observadas durante a doença aguda manifestações neurológicas raras mas graves, tais como encefalite, mielite, encefalomielite aguda disseminada e síndrome de Guillain-Barré, particularmente em adultos.^{3,10}

Adicionalmente, durante a epidemia brasileira de 2015, pesquisadores relataram um aumento no número de recém-nascidos com perímetro cefálico

reduzido nas localidades acometidas³. Propôs-se, em seguida, associação com a infecção materna pelo vírus zika, sugerindo uma infecção congênita, reconhecida como provável pela OMS e pelo Centro de Controle de Doenças dos Estados Unidos da América já em abril de 2016.^{11,12}

As características apresentadas pelos filhos de gestantes acometidas mostraram-se distintas daquelas causadas por outras infecções congênitas. Foi então reconhecida uma nova entidade clínica, a síndrome congênita associada ao vírus zika (SCVZ). Esta tem sido extensamente estudada no curto tempo desde o seu reconhecimento e, embora seu mecanismo patogênico ainda não tenha sido totalmente esclarecido, já é considerada a manifestação mais preocupante da infecção pelo vírus zika.^{5,6,13-16} Casos esporádicos de transmissão vertical e de outras formas de transmissão direta entre humanos já haviam sido documentados, como por via sexual, amamentação, transfusão sanguínea e exposição ocupacional em laboratório. No entanto, as alterações neonatais que vêm sendo relacionadas à transmissão transplacentária desde 2015 não têm precedentes relatados.⁸

Atualmente, não restam dúvidas de que a infecção materna pelo vírus em qualquer trimestre da gestação, mesmo assintomática, é responsável por malformações congênitas e outros desfechos desfavoráveis, embora muito pouco se saiba sobre sua patogenia e evolução natural.¹⁶⁻¹⁸ O objetivo deste estudo foi realizar uma revisão sistemática de publicações registradas nos dois anos subsequentes (2016 e 2017) à epidemia de SCVZ reconhecida pelo governo brasileiro em 2015.

Fonte de Dados

A elaboração desta revisão ocorreu em duas etapas, detalhadas a seguir: busca e seleção.

a) Busca

Foram realizadas buscas nas seguintes bases de dados: PubMed / National Library of Medicine (NLM), Cochrane Library e Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), no período de janeiro/2016 a dezembro/2017. Os termos empregados nas duas primeiras foram (((“congenital, hereditary, and neonatal diseases and abnormalities”[MeSH Terms])) OR “microcephaly”[MeSH Terms]) AND “zika virus”[MeSH Terms]. Na BVS, utilizaram-se os descritores (mh:(“congenital abnormalities”)) OR (mh:(“microcephaly”)) AND (mh:(“zika virus”)).

b) Seleção

Foi elaborado um formulário de elegibilidade (figura 1) de acordo com as diretrizes metodológicas para revisões sistemáticas publicadas pelo Ministério da Saúde (2012). A seleção baseou-se em quatro aspectos principais: 1) desenho do estudo (artigos originais - relatos de caso, séries de casos, estudos transversais, caso-controle e de coorte); 2) assunto principal (a SCVZ); 3) população do estudo (fetos ou crianças); e 4) descrição de aspectos clínicos da síndrome.

A triagem foi realizada, em um primeiro momento, por meio da avaliação dos resumos resultantes das buscas nas bases de dados, guiada pelo formulário de elegibilidade. Procedeu-se então à leitura completa dos artigos assim separados, com análise de impacto e de qualidade dos estudos, além de nova apuração dos critérios de elegibilidade.

Após confirmação da inclusão dos artigos analisados na íntegra, sua bibliografia foi verificada em busca de mais estudos que preenchessem os critérios de inclusão, para garantir que toda a informação pertinente fosse inserida na revisão.

Foram incluídas publicações em língua inglesa, portuguesa ou espanhola.

Síntese dos dados

Foram encontrados 663 resultados nas bases de dados consultadas, permanecendo 284 após remoção das duplicatas. Destes, 41 estudos enquadraram-se nos critérios de elegibilidade. Foram incluídos outros seis estudos identificados nas referências bibliográficas dos artigos selecionados, totalizando 47. A estratégia de pesquisa encontra-se resumida na figura 2. Os 243 artigos excluídos referiam-se a artigos de revisão, estudos com enfoque na fase aguda da doença, estudos em faixas etárias diferentes da selecionada nesta pesquisa, dentre outros. As publicações datam de fevereiro de 2016 a outubro de 2017, sendo 35 séries de casos, sete relatos de casos, quatro coortes e um caso-controle. Destes, 37 trabalhos referem-se a pacientes no Brasil.

As características clínicas que caracterizam crianças portadoras da SCVZ são consequência de dano neurológico direto ao feto e envolvem múltiplos órgãos e sistemas, com condições que se sobrepõem e que levam a complicações.¹⁹⁻²¹ A exposição será apresentada considerando-se os seguintes os seguintes aspectos: antecedentes gestacionais; medidas antropométricas; características

dismórficas; achados neurológicos; achados oftalmológicos; achados otorrinolaringológicos e gastrointestinais, neuroimagem; eletroencefalografia; eletroneuromiografia; e estudo anatomopatológico.

Um resumo da caracterização clínica e dos exames complementares da SCVZ em fetos e lactentes encontra-se no quadro 1.

Antecedentes gestacionais

Dados gestacionais podem fornecer informações úteis à atenção de crianças com SCVZ, e mesmo alertar para situações de maior gravidade.²²⁻²⁴ A transmissão vertical do vírus ocorre em caso de infecção materna ao longo de toda a gestação, a uma taxa estimada de 10,9%.²⁴

O quadro clínico é caracterizado por exantema, mais comumente do tipo macular ou maculopapular descendente. Podem ocorrer prurido, artralgia, fadiga e mialgia. Menos frequentemente, ocorrem também febre baixa, linfadenopatia isolada ou generalizada, náusea e vômitos.^{20,22} No entanto, até 61% das gestantes com confirmação laboratorial de infecção aguda não apresentam sintomas.^{5,22,23}

A infecção presumida, conforme relatos maternos, variou do primeiro ao oitavo mês de gestação, sendo a maioria no primeiro trimestre, cuja gravidade está diretamente relacionada à precocidade da infecção, com maior prevalência de malformações.^{5,20,22,23-28} No entanto, a exposição ao vírus zika em qualquer um dos três trimestres resulta em maior risco de desfechos desfavoráveis (alterações ao exame clínico ou em neuroimagem ou morte fetal).^{14,22,24}

Crianças com exposição pré-natal ao vírus zika tendem a apresentar restrição de crescimento intrauterino e prematuridade.^{7,22,25,28,29} Estão também sob risco significativamente maior de síndrome do desconforto fetal agudo, levando a cesáreas de emergência e necessidade de cuidados intensivos neonatais.²² Polidramnia pode ocorrer nas gestações acometidas, possivelmente relacionada a alteração na deglutição fetal,¹⁴ mas sua presença pode não ser significativamente diferente de gestações não afetadas.²⁴

Medidas antropométricas

As medidas antropométricas, especificamente o perímetro cefálico (PC) ao nascimento, têm especial valor na descrição da SCVZ, por ter sido a microcefalia o sinal de alerta para o início do estudo da síndrome.^{3,4}

Inicialmente, em novembro de 2015, considerou-se como caso suspeito todo recém-nascido (RN) a termo com PC igual ou menor a 33cm para os dois sexos, ou todo prematuro com PC menor ou igual a dois desvios-padrão (dp) na curva de Fenton para idade gestacional e sexo.³⁰ A medida para crianças a termo foi reduzida para 32cm em dezembro de 2015 e, a partir de março de 2016, adotou-se para RNs a termo o limite inferior conforme a curva de crescimento da OMS, de 31,9cm para meninos e 31,5cm para meninas.³¹ Em agosto de 2016, no entanto, a OMS recomendou que fosse considerada como portadora de microcefalia toda criança nascida com PC menor ou igual a dois dp para idade gestacional e sexo conforme os parâmetros do Consórcio Internacional de Crescimento Fetal e Neonatal para o Século 21 (*InterGrowth*), o que foi posteriormente corroborado pelo MS e se mantém válido.^{6,12,32}

É relevante observar que, gradualmente, reconheceu-se que a microcefalia não está necessariamente presente na síndrome, sendo uma alteração que tende a aparecer em casos mais gravemente acometidos.^{4-6,26,28} Devem-se levar em conta eventuais dificuldades técnicas na aferição do PC quando há anormalidades na forma do crânio associadas (por exemplo, proeminência occipital) e irritabilidade significativa.^{19,20}

Assim, observa-se nas crianças acometidas um PC normal ou reduzido, assim como o peso e o comprimento ao nascer. Quando presente, a microcefalia pode ser tanto congênita quanto adquirida, e não parece haver tendência ao *catch up*.^{5,19,20,22,24,27,28,33,34} A menor circunferência craniana esteve diretamente relacionada à precocidade da infecção materna. Observou-se também maior mortalidade em crianças com microcefalia ao nascimento (25 por 1.000) em relação às normocefálicas. (7 por 1.000).⁵

Características dismórficas

Foram constatadas malformações relacionadas à SCVZ em 5-6% dos filhos de mães infectadas, com índices maiores (9%), quando a infecção ocorria no primeiro trimestre.^{23,35} Desproporção craniofacial com região frontal proeminente é um achado comum. Micrognatia foi mais frequentemente observada em associação com artrogripose. Atraso na erupção dentária, arco palatal estreito e ausência de frênulo sublingual também podem ser observados.^{20,25,27,28}

A inspeção e palpação cranianas podem evidenciar fechamento precoce de fontanelas, até mesmo ao nascimento, assim como proeminência, depressão ou cavalgamento de suturas.^{20,25} O diâmetro bifrontal pode estar reduzido, com saliência da sutura metópica e depressão temporal bilateral, levando à trigonocefalia em casos graves. A sutura sagital também pode estar destacada devido à redução dos ossos parietais. Esse padrão sugere que as alterações ósseas são evidentes nas porções cujo desenvolvimento está intimamente relacionado ao cérebro subjacente, enquanto os ossos da base do crânio desenvolvem-se normalmente, fazendo com que a estrutura e o tamanho da face não apresentem alteração.²⁰ Foram observados, ainda, defeitos de fechamento do tubo neural (anencefalia, acrania, encefalocele e espinha bífida)^{23,36} e associação Moebius-Robin em casos com SCVZ provável.³⁶

A redundância de pele, ocasionada pelas reduzidas dimensões cranianas, pode criar dobras cutâneas na região do escalpo, da glabella e da porção cervical posterior, pregas epicânticas e aumento de volume periorbital. A pele não se encontra espessada, mas pode formar rugas profundas pelo escalpo (*cutis rugata*), eventualmente com um padrão cerebriforme (*cutis gyrata*). Pode haver implantação capilar atípica.^{20,22,25,27,28} A preservação da extensão de pele e da face em relação ao tamanho da porção superior do crânio fortalece a afirmação de que ocorre uma lesão intrauterina aguda preferencial ao SNC.²⁷ O conjunto de achados fenotípicos cranianos associado às alterações de SNC detalhadas a seguir são consistentes com a sequência disruptiva cerebral fetal.^{19,20,37,38}

Presença de contraturas envolvendo uma ou mais articulações podem ser constatadas, como pés e punhos varos ou valgus, camptodactilia, luxação de quadril ou de joelho, com deformidades diversas, podendo chegar à artrogripose múltipla congênita. Prega palmar transversa única e profunda, pregas interfalangeanas sutis e aumento de fôveas em articulações são outros achados possíveis. Todas as alterações articulares estão relacionadas à reduzida mobilidade fetal, sem evidência de anormalidades estruturais articulares.^{20,22,27,28,38} A SCVZ é, portanto, uma condição que leva à sequência deformativa por acinesia fetal.¹⁴

Criptorquidia uni- ou bilateral³⁸ e calcificações cardíacas à ultrassonografia (US) gestacional³⁹ também foram relatadas. Hérnias umbilicais foram descritas em crianças com irritabilidade importante.²⁰

Achados neurológicos

As alterações neurológicas tendem a ser mais evidentes com o passar do tempo e aparecem geralmente a partir do segundo ou terceiro mês de vida.^{19,20,38} Irritabilidade é um sintoma relevante e de significativo impacto para a família. O choro pode ser excessivo ou mesmo inconsolável, por vezes com padrão monótono e pouco modulado para a idade. Pode também haver um padrão irregular de sono.¹⁹

Um achado comum é a síndrome de liberação piramidal, que pode ser simétrica ou assimétrica, associada à hipertonia e hiper-reflexia. Síndrome de hiperexcitabilidade, com tremor grosseiro desencadeado ao toque e hiperecplexia, também é frequente, assim como adução dos primeiros dedos das mãos e redução global da motricidade espontânea. Persistência dos reflexos primitivos, automatismos oromandibulares, estrabismo ou nistagmo e distonia também são observados. Em conjunto, observa-se atraso global nos marcos do desenvolvimento neuropsicomotor.^{19,20,26,34,28,40}

Avaliação multidisciplinar revela, além dos achados já citados, padrão de desenvolvimento atípico, déficit na função manual e alteração em provas visuomotoras.⁴⁰ Neuropatia frênica levando a paralisia diafragmática unilateral com consequente insuficiência respiratória foi uma alteração grave encontrada.^{34,41}

Epilepsia é uma complicação frequente em pacientes com microcefalia por SCVZ, com prevalência provavelmente em torno de 50%. As crises costumam ser precoces e os espasmos são o tipo mais frequente. Também pode haver crises generalizadas tônicas, focais ou outras, e um percentual significativo evolui com epilepsia refratária.^{19,20,28,42} A partir do final do primeiro ano de vida, alguns lactentes podem apresentar piora do quadro neurológico, que pode estar associada à ocorrência de hidrocefalia, com indicação de implante de derivação ventriculoperitoneal.⁴³

Achados oftalmológicos

O vírus zika está relacionado a dano ocular direto, independentemente do comprometimento do SNC além do nervo óptico.⁴⁴ Ele afeta preferencialmente o segmento ocular posterior. Foram descritos achados maculares, como atrofia coriorretiniana, depósito pigmentar grosseiro (geralmente localizado), retinopatia hemorrágica, maculopatia em torpedo, tortuosidade ou ausência vascular e terminação

vascular precoce. Em relação ao nervo óptico, pode haver hipoplasia do disco com sinal do duplo anel, palidez e/ou aumento da escavação papilar. Achados menos frequentes são glaucoma congênito, microftalmia, anoftalmia, coloboma de íris bilateral, catarata bilateral e subluxação de cristalino.^{14,15,23,34,44-48} O contato visual pode estar preservado, ou pode haver dificuldade de fixação e do seguimento com o olhar, estrabismo ou nistagmo.^{20,22,28,44,46}

As alterações oftalmológicas observadas aparentam ser consequência da disrupção do desenvolvimento ou de reparos cicatríciais, e não de infecção ativa, e podem ser o primeiro sinal evidente de SCVZ.⁴⁴ No entanto, tais manifestações são mais frequentes nos infectados no primeiro trimestre de gestação e naqueles com menor PC.^{44,49} Portadores de microcefalia, particularmente, possuem alteração visual independentemente da presença de anormalidades da retina ou do nervo óptico, o que sugere que o comprometimento cerebral também é responsável pela perda visual na SCVZ.⁴⁶

Achados otorrinolaringológicos e gastrointestinais

A avaliação auditiva por meio de emissões otoacústicas e potencial evocado de tronco cerebral pode estar alterada.^{20,22,50} A perda auditiva é do tipo neurossensorial, de graus variados, uni- ou bilateralmente. A prevalência em uma amostra de lactentes com microcefalia por SCVZ de até 10 meses de idade foi de 5,8%, semelhante à vista em outras infecções virais congênitas.⁵⁰

Disfagia é uma alteração frequente e grave na SCVZ, que se apresenta após os três meses de vida. Os sinais iniciais mais frequentes são engasgos, tosse, regurgitação, infecções respiratórias e tempo de refeição prolongado. A fase oral da deglutição encontra-se significativamente comprometida, o que é caracterizado por disfunção oral com movimentos distônicos da língua e ausência de sensibilidade faríngea, levando a um alto risco de aspiração, particularmente de líquidos.⁵¹ Dificuldade significativa de alimentação, doença do refluxo gastroesofágico com aspiração e complicações respiratórias podem demandar gastrostomia e traqueostomia.^{19,20,28,40,51}

Há relato de hepatomegalia e de hipercogenidade em fígado, baço e intestino em ultrassonografia (US) pré-natal, aparentemente sem repercussões clínicas.^{24,39}

Exames complementares

Os principais achados em tomografia computadorizada (TC) e ressonância magnética (RM) de crânio de crianças acometidas são calcificações cerebrais associadas a malformações do desenvolvimento cortical. As principais malformações corticais são: padrão giral simplificado, polimicrogiria e paquigiria, que, embora acometam todo o cérebro, costumam afetar mais significativamente o lobo frontal. As calcificações costumam ser difusas e múltiplas. Sua distribuição, predominantemente na junção corticossubcortical, foi a primeira característica neurorradiológica que sugeriu um padrão distinto das demais infecções congênicas. Podem ainda ocorrer em córtex, núcleos da base, tálamos, região periventricular, tronco cerebral e cerebelo. Embora sejam mais comumente puntiformes, podem ser encontradas também em distribuição linear ou agrupada.^{20,22,26-28,36,42,52-55} As calcificações podem ser vistas nas imagens de RM não só como imagens hipointensas à sequência ponderada em suscetibilidade magnética (SWI), como esperado, mas também como imagens hiperintensas em T1. Essa particularidade em T1 pode ser explicada por se tratar de cálcio hiper-hidratado em um tecido cerebral ainda não mielinizado.²⁵ Tais calcificações, no entanto, podem diminuir em tamanho, número ou densidade, e até mesmo desaparecer à TC de controle em torno de um ano de idade, particularmente aquelas localizadas nos lobos parietal e occipital.⁵⁵

Outras malformações encefálicas possíveis são heterotopia periventricular, anormalidades do corpo caloso (hipoplasia, disgenesia ou agenesia), hipoplasia de cerebelo e de tronco cerebral (especialmente da proeminência ventral da ponte) e atraso de mielinização. Alargamento da cisterna magna é um achado comum, mesmo na ausência de hipoplasia cerebelar. Ventriculomegalia é mais proeminente nas regiões do trigono e do corno posterior dos ventrículos laterais. Aumento do espaço subaracnoide no compartimento supratentorial pode estar presente, em sua porção anterior e de forma simétrica, associado a ventriculomegalia importante. Esse alargamento pode eventualmente causar discreto aumento no PC, mascarando um volume cerebral reduzido. Pode haver hidrocefalia hipertensiva, particularmente ao final no primeiro ano de vida.^{14,20,22,25,26,28,36,43,52,53,55} Polimicrogiria é aparentemente um achado de casos menos graves, o que pode ser explicado por se tratar de uma interrupção

mais tardia no desenvolvimento cerebral.^{25,28} Foram ainda relatados hemimegalencefalia, hemorragia intraparenquimatosa, má-rotação hipocampal, espessamento de fórnices e alargamento da confluência dos seios durais com conteúdo heterogêneo compatível com trombo.^{22,53}

A significativa redução volumétrica cerebral, tanto de substância branca quanto cinzenta, e a diminuição da proeminência ventral da ponte podem ser a causa central da baixa mobilidade fetal que leva à artrogripose.^{25,28} Em consonância com achados anatomopatológicos descritos a seguir, sugere-se que a redução volumétrica em cerebelo e tronco, especialmente na base da ponte, pode se dever a degeneração walleriana e/ou por interrupção do desenvolvimento dos tratos corticoespinal e corticobulbar e das conexões pontocerebelares,²⁹ acarretando maior dificuldade ventilatória e morte nas primeiras horas de vida.¹⁴

Quando comparadas, crianças com ou sem microcefalia ao nascimento apresentam diferenças significativas em relação a redução de volume cerebral, presença de calcificações fora da junção corticossubcortical, anormalidades de corpo caloso, ventriculomegalia moderada a grave e alargamento do espaço subaracnoide e da cisterna magna. Hipoplasia cerebelar, embora pouco frequente, também parece ser particularidade de casos com microcefalia ao nascimento. Entre crianças com microcefalia congênita e as com microcefalia adquirida, as primeiras possuem significativamente maior evidência de padrão giral simplificado, anormalidades de corpo caloso, calcificações fora da junção corticossubcortical, ventriculomegalia moderada a grave e alargamento do espaço subaracnoide. Polimicrogiria é mais frequente em crianças sem microcefalia, que também possuem menor prejuízo no volume cerebral, com menor alargamento dos espaços liquóricos, o que permite afirmar que a preservação do PC se deve a um menor dano cerebral.²⁵

A análise de medula espinhal e raízes nervosas também reforça a ideia de que a SCVZ se apresenta com um espectro de gravidade. Pacientes com artrogripose possuem significativamente menor espessura de toda a medula espinhal e importante redução em raízes espinhais anteriores, quando comparados a pacientes com SCVZ sem artrogripose. Os primeiros possuem ainda um maior comprometimento cerebral global. Embora também haja afilamento medular, particularmente na região torácica, e redução

discreta em raízes anteriores mesmo na ausência de artrogripose, conclui-se que casos com artrogripose representam o grau mais grave de comprometimento espinhal.⁵⁶

A reconstrução tridimensional da calota craniana à TC pode detalhar as alterações ósseas constatadas ao exame físico.^{20,53} Alterações ultrassonográficas transfontanelares são compatíveis com as detalhadas em RM e TC. Aumento do espaço extra-axial, ventriculomegalia, anormalidades de corpo caloso e de fossa posterior e focos hiperecogênicos cerebrais, cistos subependimários e vasculopatia do lenticuloestriado são alguns dos achados descritos.^{14,24,33,57,58} A US pré-natal, no entanto, pode não mostrar qualquer comprometimento, especialmente até a primeira metade da gestação.^{14,33,39,57,59} Um estudo sugeriu um período de pelo menos 15 semanas entre os sintomas maternos e a detecção de microcefalia em fetos por meio de US e RM, sendo essa a primeira alteração detectada na maioria dos casos, seguida por deformidade articular.^{14,59}

Em relação ao EEG, lactentes com SCVZ apresentam alterações eletroencefalográficas, mesmo na ausência de crises epiléticas. Há desorganização da atividade de base, na maioria. Os achados principais são baixa voltagem difusamente, assimetria de voltagem entre hemisférios e hipsarritmia com ou sem surto-supressão. A principal anormalidade interictal são espículas focais ou multifocais.⁶⁰

Estudo anatomopatológico

Os relatos de autópsias realizadas em fetos e lactentes com SCVZ evidenciam, à observação externa, as alterações dismórficas anteriormente descritas. Outros achados são hidropsia, craniossinostose, edema subcutâneo, hipertelorismo, ponte nasal baixa e artéria umbilical única.^{21,29,61}

A análise macroscópica do SNC pode revelar paquigíria, lisencefalia ou mesmo agíria, atrofia cerebral, ventriculomegalia com hidrocefalia, hipoplasia cerebelar e de tronco cerebral, especialmente na base da ponte.^{21,29} Há registros de hidranencefalia,⁶¹ holoprosencefalia alobar²¹ e pseudocisto occipital.²⁹

As alterações histopatológicas restringem-se ao SNC. Calcificações de tamanhos variados podem ser vistas macroscopicamente nos lobos frontal, parietal e occipital. São compostas por microcalcificações agrupadas, irregulares, difusas, localizadas principalmente na junção cortico-subcortical,

podendo apresentar distribuição perivascular.^{7,29} Não se observa reação inflamatória significativa no cérebro. Ela é composta principalmente por focos de leve infiltrado perivascular em substância branca e cinzenta, em sua maioria por linfócitos T e nódulos microgliais, geralmente circundando corpos celulares degenerados, caracterizando neuronofagia. Ocorre infiltração macrofágica no córtex, zona subventricular, substância branca e leptomeninges. Podem ser observados apoptose neuronal, gliose e hiperplasia microglial importantes.^{7,14,21,29,58,62} Ainda, além de heterotopia típica, infection can result in a mild and self-limiting illness characterised by fever, rash, arthralgia, and conjunctivitis. An increase in the number of children born with microcephaly was noted in 2015 in regions of Brazil with high transmission of Zika virus. More recently, evidence has been accumulating supporting a link between Zika virus and microcephaly. Here, we describe findings from three fatal cases and two spontaneous abortions associated with Zika virus infection. \nMETHODS: In this case series, formalin-fixed paraffin-embedded tissue samples from five cases, including two newborn babies with microcephaly and severe arthrogryposis who died shortly after birth, one 2-month-old baby, and two placentas from spontaneous abortions, from Brazil were submitted to the Infectious Diseases Pathology Branch at the US Centers for Disease Control and Prevention (Atlanta, GA, USA)^{21,29} têm sido observados aglomerados glioneuronais no espaço subaracnoide, na superfície do cérebro e do tronco cerebral, que talvez sejam um achado específico da SCVZ.^{7,14,29} Em um caso, houve alargamento e edema do plexo coroide com depósitos de hemossiderina, que pode se assemelhar à hemorragia intraventricular na neuroimagem pré-natal.⁵⁸ O tronco cerebral e a medula espinhal mostram degeneração walleriana no trajeto dos tratos descendentes, especialmente o trato corticoespinhal lateral,⁷ com atrofia neurogênica de músculos paravertebrais.¹⁴

As placentas apresentam sinais de inflamação crônica: corioamnionite, vilite focal com predomínio linfocítico, hiperplasia de macrófagos e numerosas calcificações na membrana basal.^{28,62,63}

Evidência de vírus zika pode ser demonstrada por ensaios de imuno-histoquímica e RT-PCR (transcrição reversa seguida por reação em cadeia de polimerase) em tecido cerebral, com pesquisa negativa em outros órgãos testados.^{21,62,63,58} Apenas em um paciente foi relatada presença de RNA viral também em cerebelo,

medula espinhal e pulmão.¹⁴ Isso sugere que o cérebro é o principal local de replicação viral, indicando forte neurotropismo. Através de microscopia eletrônica, podem-se observar partículas semelhantes a vírus e estruturas envelopadas no citoplasma de neurônios cerebrais. Proteínas e RNA virais podem ser encontradas também em tecido placentário.^{7,21,58,61,62}

A ausência de inflamação importante e o padrão citopático específico diferenciam a SCVZ de outros agentes virais causadores de microcefalia e calcificações cerebrais, como citomegalovírus e herpes simples. Assim, o conjunto de achados anatomopatológicos corrobora a identificação da SCVZ como uma entidade única.²¹

Conclusões

A síndrome congênita associada ao vírus zika é, segundo os estudos já publicados, resultado de dano direto ao sistema nervoso central fetal, aparentemente de forma não progressiva após o nascimento, causando lesões que seguem o padrão descrito por Russel et al.,³⁷ de uma sequência disruptiva cerebral fetal. O efeito sobre outros órgãos leva a complicações multissistêmicas, e o conjunto confere significativa morbidade. É uma patologia que traz demandas particulares, interdisciplinares e com significativo impacto na sociedade.

Sua apresentação clínica é tão variada que é possível observar um espectro de gravidade, que não pode ser explicado apenas pelo momento da infecção materna ao longo da gestação. A microcefalia, sinal de alerta para o reconhecimento da síndrome congênita no início da epidemia, está presente em crianças mais gravemente acometidas e é atualmente entendida como sendo apenas a “ponta do iceberg”.

Resta muito a ser compreendido, especialmente em relação aos casos leves, o que leva à recomendação de que, embora a onda de infecção aguda pelo zika tenha se atenuado, é necessário seguir com o estudo e a discussão intensivos, além de manter as medidas preventivas e a vigilância sobre gestantes e seus filhos.

Referências

- Dick G, Kitchen S, Haddow AJ. Zika virus. I. Isolations and serological specificity. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 1952 Sep;46(5):509-20. doi: 10.1016/0035-9203(52)90042-4. PMID: 12995440.
- Petersen LR, Jamieson DJ, Powers AM, Honein MA. Zika Virus. *N Engl J Med.* 2016 Apr 21;374 (16):1552-63. doi: 10.1056/NEJMra1602113. Epub 2016 Mar 30. PMID: 27028561.
- Plourde AR, Bloch EM. A Literature Review of Zika Virus. *Emerg Infect Dis.* 2016 Jul; 22(7):1185-92. doi: 10.3201/eid2207.151990. Epub 2016 Jul 15. PMID: 27070380; PMCID: PMC4918175.
- De Oliveira W. Emergência de Saúde Pública de Importância Internacional: resposta brasileira à síndrome congênita associada à infecção pelo Zika vírus, 2015 e 2016. 2017. 108f. p:165.[Tese] – Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, 2017. Available from: <https://www.lume.ufrgs.br/handle/10183/163731>
- França GV, Schuler-Faccini L, Oliveira WK, Henriques CM, Carmo EH, Pedit VD, Nunes ML, et al. Congenital Zika virus syndrome in Brazil: a case series of the first 1501 livebirths with complete investigation. *Lancet.* 2016 Aug 27; 388 (10047):891-7. doi: 10.1016/S0140-6736(16)30902-3. Epub 2016 Jun 29. PMID: 27372398.
- Ministério da Saúde. Orientações integradas de vigilância e atenção à saúde no âmbito da emergência de saúde pública de importância nacional: Procedimentos para o monitoramento das alterações no crescimento e desenvolvimento a partir da gestação até a primeira infância, relacionadas à infecção pelo vírus Zika e outras etiologias infecciosas dentro da capacidade operacional do SUS. 1 ed. Brasília: Ministério da Saúde, 2017. 158 p. Disponível em: <<http://portal.arquivos.saude.gov.br/images/pdf/2016/dezembro/12/orientacoes-integradas-vigilancia-atencao.pdf>>.
- Malakar J, Korva M, Tul N, Popović M, Poljšak-Prijatelj M, Mraz J, et al. Zika Virus Associated with Microcephaly. *N Engl J Med.* 2016 Mar 10;374 (10):951-8. doi:10.1056/NEJMoa1600651. Epub 2016 Feb 10. PMID: 26862926.
- Saiz JC, Vázquez-Calvo Á, Blázquez AB, Merino-Ramos T, Escribano-Romero E, Martín-Acebes MA. Zika Virus: The Latest Newcomer. *Front Microbiol.* 2016 Apr 19; 7: 496. doi: 10.3389/fmicb.2016.00496. PMID: 27148186; PMCID: PMC4835484.
- Chang C, Ortiz K, Ansari A, Gershwin ME. The Zika outbreak of the 21st century. *J Autoimmun.* 2016 Apr;68:1-13. doi: 10.1016/j.jaut.2016.02.006. Epub 2016 Feb 28. PMID: 26925496; PMCID: PMC7127657.
- Muñoz LS, Barreras P, Pardo CA. Zika Virus-Associated Neurological Disease in the Adult: Guillain-Barré Syndrome, Encephalitis, and Myelitis. *Semin Reprod Med.* 2016 Sep;34(5):273-279. doi: 10.1055/s-0036-1592066. Epub 2016 Sep 9. PMID: 27612158
- Centers for disease control and prevention. CDC Newsroom releases - CDC concludes zika causes microcephaly and other birth defects. Disponível em: <<https://www.cdc.gov/media/releases/2016/s0413-zika-microcephaly.html>>.
- World Health Organization. Avaliação de bebês com microcefalia no contexto do vírus Zika - Orientações Provisórias. Geneve: World Health Organization, 2016. 3 p. Disponível em: <http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/204475/8/WHO_ZIKV_MOC_16.3_por.pdf>. Emergencies - Zika situation Report 14 abril 2016. Geneve: World Health Organization, 14 p. Disponível em: <<http://www.who.int/emergencies/zika-virus/situation-report/14-april-2016/en/>>
- Blázquez A, Saiz J. Neurological manifestations of Zika virus infection. *World J Virol.* 2016 Nov 12;5(4):135-143. doi: 10.5501/wjv.v5.i4.135. PMID: 27878100; PMCID: PMC5105046.
- Melo AS, Aguiar RS, Amorim MM, Arruda MB, Melo FO, Ribeiro ST, et al. Congenital Zika Virus Infection: Beyond Neonatal Microcephaly. *JAMA Neurol.* 2016 Dec 1;73(12):1407-1416. doi: 10.1001/jamaneurol.2016.3720. PMID: 27695855.
- Miranda-Filho D de B, Martelli CM, Ximenes RA, Araújo TV, Rocha MA, Ramos RC, et al. Initial Description of the Presumed Congenital Zika Syndrome. *Am J Public Health.* 2016 Apr;106(4):598-600. doi: 10.2105/AJPH.2016.303115. PMID: 26959258; PMCID: PMC4816005.

16. Moore CA, Staples JE, Dobyns WB, Pessoa A, Ventura CV, Fonseca EB, et al. Characterizing the Pattern of Anomalies in Congenital Zika Syndrome for Pediatric Clinicians. *JAMA Pediatr.* 2017 Mar 1;171(3):288-295. doi: 10.1001/jamapediatrics.2016.3982. PMID: 27812690; PMCID: PMC5561417.
17. Cugola FR, Fernandes IR, Russo FB, Freitas BC, Dias JL, Guimarães KP, et al. The Brazilian Zika virus strain causes birth defects in experimental models. *Nature.* 2016 Jun 9;534(7606):267-71. doi: 10.1038/nature18296. Epub 2016 May 11. PMID: 27279226; PMCID: PMC4902174.
18. Eickmann SH, Carvalho MD, Ramos RC, Rocha MÂ, Linden Vv, Silva PF. Síndrome da infecção congênita pelo vírus Zika [Zika virus congenital syndrome]. *Cad Saude Publica.* 2016 Jul 21;32(7):S0102-311X2016000700601. Portuguese. doi: 10.1590/0102-311X00047716. PMID: 27462846.
19. Moura da Silva AA, Ganz JS, Sousa PD, Doriqui MJ, Ribeiro MR, Branco MD, et al. Early Growth and Neurologic Outcomes of Infants with Probable Congenital Zika Virus Syndrome. *Emerg Infect Dis.* 2016 Nov;22(11):1953-1956. doi: 10.3201/eid2211.160956. PMID: 27767931; PMCID: PMC5088045.
20. Del Campo M, Feitosa IM, Ribeiro EM, Horovitz DD, Pessoa AL, França GV, et al. The phenotypic spectrum of congenital Zika syndrome. *Am J Med Genet A.* 2017 Apr;173(4):841-857. doi: 10.1002/ajmg.a.38170. PMID: 28328129.
21. Martinez RB, Bhatnagar J, de Oliveira Ramos AM, Davi HP, Iglezias SD, Kanamura CT, et al. Pathology of congenital Zika syndrome in Brazil: a case series. *Lancet.* 2016 Aug 27;388(10047):898-904. doi: 10.1016/S0140-6736(16)30883-2. Epub 2016 Jun 29. PMID: 27372395.
22. Brasil P, Pereira JP Jr, Moreira ME, Ribeiro Nogueira RM, Damasceno L, Wakimoto M, et al. Zika Virus Infection in Pregnant Women in Rio de Janeiro. *N Engl J Med.* 2016 Dec 15;375(24):2321-2334. doi: 10.1056/NEJMoa1602412. Epub 2016 Mar 4. PMID: 26943629; PMCID: PMC5323261.
23. Honein MA, Dawson AL, Petersen EE, Jones AM, Lee EH, Yazdy MM, et al. Birth Defects Among Fetuses and Infants of US Women With Evidence of Possible Zika Virus Infection During Pregnancy. *JAMA.* 2017 Jan 3;317(1):59-68. doi: 10.1001/jama.2016.19006. PMID: 27960197.
24. Pomar L, Malinger G, Benoist G, Carles G, Ville Y, Rousset D, et al. Association between Zika virus and fetopathy: a prospective cohort study in French Guiana. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2017 Jun;49(6):729-736. doi: 10.1002/uog.17404. Epub 2017 May 4. PMID: 28078779.
25. de Fatima Vasco Aragao M, van der Linden V, Brainer-Lima AM, Coeli RR, Rocha MA, Sobral da Silva P, et al. Clinical features and neuroimaging (CT and MRI) findings in presumed Zika virus related congenital infection and microcephaly: retrospective case series study. *BMJ.* 2016 Apr 13;353:i1901. doi: 10.1136/bmj.i1901. PMID: 27075009; PMCID: PMC4830901.
26. Aragao MFV, Holanda AC, Brainer-Lima AM, Petribu NCL, Castillo M, van der Linden V, et al. Nonmicrocephalic Infants with Congenital Zika Syndrome Suspected Only after Neuroimaging Evaluation Compared with Those with Microcephaly at Birth and Postnatally: How Large Is the Zika Virus "Iceberg"? *AJNR Am J Neuroradiol.* 2017 Jul;38(7):1427-1434. doi: 10.3174/ajnr.A5216. Epub 2017 May 18. PMID: 28522665.
27. Schuler-Faccini L, Ribeiro EM, Feitosa IM, Horovitz DD, Cavalcanti DP, Pessoa A, et al. Possible Association Between Zika Virus Infection and Microcephaly - Brazil, 2015. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2016 Jan 29;65(3):59-62. doi: 10.15585/mmwr.mm6503e2. PMID: 26820244.
28. van der Linden V, Pessoa A, Dobyns W, Barkovich AJ, Júnior HV, Filho EL, et al. 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 Dec 2;65(47):1343-1348. doi: 10.15585/mmwr.mm6547e2. PMID: 27906905.
29. Štrafela P, Vizjak A, Mraz J, Mlakar J, Pižem J, Tul N, et al. Zika Virus-Associated Microcephaly: A Thorough Description of Neuropathologic Findings in the Fetal Central Nervous System. *Arch Pathol Lab Med.* 2017 Jan;141(1):73-81. doi: 10.5858/arpa.2016-0341-SA. Epub 2016 Oct 11. PMID: 27726416.
30. Ministério da Saúde. Nota Informativa nº01/2015: Procedimentos preliminares a serem adotados para a vigilância dos casos de microcefalia no Brasil. Brasília: Ministério da Saúde, 2015. 21p. Disponível em: <<http://combateadese.saude.gov.br/images/sala-de-situacao/nota-informativa-1-2015.pdf>>
31. Ministério da Saúde. Protocolo de vigilância e resposta à ocorrência de microcefalia e/ou alterações do sistema nervoso central (SNC). Versão 2. Brasília: Ministério da Saúde, 2016. 55p. Disponível em: <<http://combateadese.saude.gov.br/images/sala-de-situacao/Microcefalia-Protocolo-de-vigilancia-e-resposta-10mar2016-18h.pdf>>
32. Intergrowth. Consórcio Internacional de Crescimento Fetal e Neonatal pro Século 21 [Internet]. Sobre INTERGROWTH-21st (Portuguese). 2017. Disponível em: <<https://intergrowth21.tghn.org/about/sobre-intergrowth-21st-portuguese/>>.
33. Soares de Souza A, Moraes Dias C, Braga FD, Terzian AC, Estofete CF, Oliani AH, et al. Fetal Infection by Zika Virus in the Third Trimester: Report of 2 Cases. *Clin Infect Dis.* 2016 Dec 15;63(12):1622-1625. doi: 10.1093/cid/ciw613. Epub 2016 Sep 6. PMID: 27601223.
34. Meneses JDA, Ishigami AC, de Mello LM, de Albuquerque LL, de Brito CAA, Cordeiro MT, et al. Lessons Learned at the Epicenter of Brazil's Congenital Zika Epidemic: Evidence From 87 Confirmed Cases. *Clin Infect Dis.* 2017 May 15;64(10):1302-1308. doi: 10.1093/cid/cix166. Erratum in: *Clin Infect Dis.* 2017 Oct 15;65(8):1431-1433. PMID: 28329257.
35. Reynolds MR, Jones AM, Petersen EE, Lee EH, Rice ME, Bingham A, et al. Vital Signs: Update on Zika Virus-Associated Birth Defects and Evaluation of All U.S. Infants with Congenital Zika Virus Exposure - U.S. Zika Pregnancy Registry, 2016. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2017 Apr 7;66(13):366-373. doi: 10.15585/mmwr.mm6613e1. PMID: 28384133; PMCID: PMC5657905.
36. Besnard M, Eyrolle-Guignot D, Guillemette-Artur P, Lastère S, Bost-Bezeaud F, Marcelis L, et al. Congenital cerebral malformations and dysfunction in fetuses and newborns following the 2013 to 2014 Zika virus epidemic in French Polynesia. *Euro Surveill.* 2016;21(13). doi: 10.2807/1560-7917.ES.2016.21.13.30181. PMID: 27063794.
37. Russell LJ, Weaver DD, Bull MJ, Weinbaum M. In utero brain destruction resulting in collapse of the fetal skull, microcephaly, scalp rugae, and neurologic impairment: the fetal brain disruption sequence. *Am J Med Genet.* 1984 Feb;17(2):509-21. doi: 10.1002/ajmg.1320170213. PMID: 6702901.
38. van der Linden V, Filho EL, Lins OG, van der Linden A, Aragão Mde F, Brainer-Lima AM, Cruz DD, Rocha MA, Sobral da Silva PF, Carvalho MD, do Amaral FJ, Gomes JA, Ribeiro de Medeiros IC, Ventura CV, Ramos RC. Congenital Zika syndrome with arthrogryposis: retrospective case series study. *BMJ.* 2016 Aug 9;354:i3899. doi: 10.1136/bmj.i3899. PMID: 27509902; PMCID: PMC4979356.

39. Carvalho FH, Cordeiro KM, Peixoto AB, Tonni G, Moron AF, Feitosa FE, et al. Associated ultrasonographic findings in fetuses with microcephaly because of suspected Zika virus (ZIKV) infection during pregnancy. *Prenat Diagn*. 2016 Sep;36(9):882-7. doi: 10.1002/pd.4882. Epub 2016 Aug 23. PMID: 27491635.
40. Botelho ACG, Neri LV, Silva MQFL, Lima TT, Santos KG, Cunha, RMA et al. Infecção congênita presumível por Zika vírus: achados do desenvolvimento neuropsicomotor - relato de casos. *Rev. Bras. Saude Mater. Infant.* [Internet]. 2016 Nov;16(Suppl1):39-44. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1519-38292016000800004&lng=en. <https://doi.org/10.1590/1806-9304201600s100004>.
41. Souza ASR, Cordeiro MT, Meneses JA, Honorato E, Araujo JE, Castanha PMS et al. Diagnóstico clínico e laboratorial do Zika vírus congênito e paralisia diafragmática unilateral: o relato de um caso. *Rev. Bras. Saude Mater. Infant.* [Internet]. 2016 Dec; 16(4): 467-473. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1519-38292016000400467&lng=en. <http://dx.doi.org/10.1590/1806-93042016000400007>.
42. Alves LV, Cruz DDCS, van der Linden AMC, Falbo AR, Mello MJG, Paredes CE, et al. Crises epiléticas em crianças com síndrome congênita do Zika vírus. *Rev. Bras. Saude Mater. Infant.* [Internet]. 2016 Nov;16(Suppl1):S27-S31. Available from: <https://doi.org/10.1590/1806-9304201600s100003>.
43. Jucá E, Pessoa A, Ribeiro E, Menezes R, Kerbage S, Lopes T, et al. Hydrocephalus associated to congenital Zika syndrome: does shunting improve clinical features? *Childs Nerv Syst*. 2018 Jan;34(1):101-106. doi: 10.1007/s00381-017-3636-2. Epub 2017 Oct 30. PMID: 29086073.
44. Zin AA, Tsui I, Rossetto J, Vasconcelos Z, Adachi K, Valderramos S, et al. Screening Criteria for Ophthalmic Manifestations of Congenital Zika Virus Infection. *JAMA Pediatr*. 2017 Sep 1;171(9):847-854. doi: 10.1001/jamapediatrics.2017.1474. PMID: 28715527; PMCID: PMC5710409.
45. Ventura CV, Maia M, Ventura BV, Linden VV, Araújo EB, Ramos RC, et al. Ophthalmological findings in infants with microcephaly and presumable intra-uterus Zika virus infection. *Arq Bras Oftalmol*. 2016 Feb;79(1):1-3. doi: 10.5935/0004-2749.20160002. PMID: 26840156.
46. Ventura LO, Ventura CV, Lawrence L, van der Linden V, van der Linden A, Gois AL, et al. Visual impairment in children with congenital Zika syndrome. *J AAPOS*. 2017 Aug;21(4):295-299. e2. doi: 10.1016/j.jaapos.2017.04.003. Epub 2017 Apr 24. PMID: 28450178.
47. Ventura CV, Maia M, Bravo-Filho V, Góis AL, Belfort R Jr. Zika virus in Brazil and macular atrophy in a child with microcephaly. *Lancet*. 2016 Jan 16;387(10015):228. doi: 10.1016/S0140-6736(16)00006-4. Epub 2016 Jan 8. PMID: 26775125.
48. Yopez JB, Murati FA, Pettito M, Peñaranda CF, de Yopez J, Maestre G, et al. Ophthalmic Manifestations of Congenital Zika Syndrome in Colombia and Venezuela. *JAMA Ophthalmol*. 2017 May 1;135(5):440-445. doi: 10.1001/jamaophthalmol.2017.0561. PMID: 28418539; PMCID: PMC5470423.
49. Ventura CV, Maia M, Travassos SB, Martins TT, Patriota F, Nunes ME, et al. Risk Factors Associated With the Ophthalmoscopic Findings Identified in Infants With Presumed Zika Virus Congenital Infection. *JAMA Ophthalmol*. 2016 Aug 1;134(8):912-8. doi: 10.1001/jamaophthalmol.2016.1784. PMID: 27228275.
50. Leal MC, van der Linden V, Bezerra TP, de Valois L, Borges ACG, Antunes MMC, et al. Characteristics of Dysphagia in Infants with Microcephaly Caused by Congenital Zika Virus Infection, Brazil, 2015. *Emerg Infect Dis*. 2017 Aug;23(8):1253-1259. doi: 10.3201/eid2308.170354. Epub 2017 Aug 15. PMID: 28604336; PMCID: PMC5547788.
51. Leal MC, Muniz LF, Ferreira TS, Santos CM, Almeida LC, Van Der Linden V, et al. Hearing Loss in Infants with Microcephaly and Evidence of Congenital Zika Virus Infection - Brazil, November 2015-May 2016. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2016 Sep 2;65(34):917-9. doi: 10.15585/mmwr.mm6534e3. PMID: 27585248.
52. Cavalheiro S, Lopez A, Serra S, Da Cunha A, da Costa MD, Moron A, Lederman HM. Microcephaly and Zika virus: neonatal neuroradiological aspects. *Childs Nerv Syst*. 2016 Jun;32(6):1057-60. doi: 10.1007/s00381-016-3074-6. Epub 2016 Apr 14. PMID: 27080092; PMCID: PMC4882355.
53. Soares de Oliveira-Szejnfeld P, Levine D, Melo AS, Amorim MM, Batista AG, Chimelli L, et al. Congenital Brain Abnormalities and Zika Virus: What the Radiologist Can Expect to See Prenatally and Postnatally. *Radiology*. 2016 Oct;281(1):203-18. doi: 10.1148/radiol.2016161584. Epub 2016 Aug 23. PMID: 27552432.
54. Microcephaly Epidemic Research Group. Microcephaly in Infants, Pernambuco State, Brazil, 2015. *Emerg Infect Dis*. 2016 Jun;22(6):1090-1093. doi: 10.3201/eid2206.160062. Epub 2016 Jun 15. PMID: 27071041; PMCID: PMC4880105.
55. Petribu NCL, Aragao MFV, van der Linden V, Parizel P, Jungmann P, Araújo L, et al. Follow-up brain imaging of 37 children with congenital Zika syndrome: case series study. *BMJ*. 2017 Oct 13;359:j4188. doi: 10.1136/bmj.j4188. PMID: 29030384; PMCID: PMC5639438.
56. Aragao MFV, Brainer-Lima AM, Holanda AC, van der Linden V, Vasco Aragão L, Silva Júnior MLM, et al. Spectrum of Spinal Cord, Spinal Root, and Brain MRI Abnormalities in Congenital Zika Syndrome with and without Arthrogryposis. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2017 May;38(5):1045-1053. doi: 10.3174/ajnr.A5125. Epub 2017 Mar 31. PMID: 28364011.
57. Benjamin I, Fernández G, Figueira JV, Parpacén L, Urbina MT, Medina R. Zika virus detected in amniotic fluid and umbilical cord blood in an in vitro fertilization-conceived pregnancy in Venezuela. *Fertil Steril*. 2017 Jun;107(6):1319-1322. doi: 10.1016/j.fertnstert.2017.02.112. Epub 2017 Apr 6. PMID: 28390691.
58. Driggers RW, Ho CY, Korhonen EM, Kuivanen S, Jääskeläinen AJ, Smura T, et al. Zika Virus Infection with Prolonged Maternal Viremia and Fetal Brain Abnormalities. *N Engl J Med*. 2016 Jun 2;374(22):2142-51. doi: 10.1056/NEJMoa1601824. Epub 2016 Mar 30. PMID: 27028667.
59. Parra-Saavedra M, Reefhuis J, Piraquive JP, Gilboa SM, Badell ML, Moore CA, et al. Serial Head and Brain Imaging of 17 Fetuses With Confirmed Zika Virus Infection in Colombia, South America. *Obstet Gynecol*. 2017 Jul;130(1):207-212. doi: 10.1097/AOG.0000000000002105. PMID: 28594771; PMCID: PMC5511628.
60. Carvalho MDCG, Miranda-Filho DB, van der Linden V, Sobral PF, Ramos RCF, Rocha MÂW, et al. Sleep EEG patterns in infants with congenital Zika virus syndrome. *Clin Neurophysiol*. 2017 Jan;128(1):204-214. doi: 10.1016/j.clinph.2016.11.004. Epub 2016 Nov 14. PMID: 27923187.
61. Sarno M, Sacramento GA, Khouri R, do Rosário MS, Costa F, Archanjo G, et al. Zika Virus Infection and Stillbirths: A Case of Hydrops Fetalis, Hydranencephaly and Fetal Demise. *PLoS Negl Trop Dis*. 2016 Feb 25;10(2):e0004517. doi: 10.1371/journal.pntd.0004517. PMID: 26914330; PMCID: PMC4767410.
62. Noronha Ld, Zanluca C, Azevedo ML, Luz KG, Santos CN. Zika virus damages the human placental barrier and presents marked fetal neurotropism. *Mem Inst Oswaldo Cruz*. 2016 May;111(5):287-93. doi: 10.1590/0074-02760160085. Epub 2016 Apr 29. PMID: 27143490; PMCID: PMC4878297.
63. João EC, Gouvea MI, Teixeira ML, Mendes-Silva W, Esteves JS, Santos EM, et al. Zika Virus Infection Associated With Congenital Birth Defects in a HIV-infected Pregnant Woman. *Pediatr Infect Dis J*. 2017 May;36(5):500-501. doi: 10.1097/INF.0000000000001482. PMID: 28403053.