

OCORRÊNCIA DE CASOS DE MICROCEFALIA POSSIVELMENTE RELACIONADOS À INFECÇÃO DO VÍRUS ZIKA, NO ESTADO DE RONDÔNIA NO PERÍODO DE 2006 A 2016

OCCURRENCE OF MICROCEPHALY CASES POSSIBLY RELATED TO ZIKA VIRUS INFECTION, IN THE STATE OF RONDÔNIA IN 2006 TO 2016

MICHELE CHEILA DE OLIVEIRA MANES¹, GLEIDSON CARDOSO^{2*}

1. Farmacêutica, Graduada pelo Centro Universitário Luterano de Ji-Paraná; 2. Farmacêutico, Mestre em Ciências de Materiais pela Universidade Federal do Mato Grosso, Docente do curso de Graduação em Farmácia do Centro Universitário Luterano de Ji-Paraná.

*Universidade Luterana do Brasil, Centro Universitário Luterano de Ji-Paraná. Avenida Engenheiro Manoel Barata Almeida da Fonseca, 762, Jardim Aurélio Bernardi, Ji-Paraná, Rondônia, Brasil. CEP: 76907-438. gleidson_cardoso@yahoo.com

Recebido em 20/06/2017. Aceito para publicação em 05/07/2017

RESUMO

No ano de 2015 observou-se uma alta incidência de casos de microcefalia no estado de Rondônia, simultaneamente a ocorrência de casos de infecção provocada pelo vírus zika (ZIKV). O objetivo do presente estudo foi descrever as características dos casos de microcefalia possivelmente relacionados ao ZIKV, em nascidos vivos notificados no Registro de Eventos em Saúde Pública (RESP) em 2016. Trata-se de um estudo epidemiológico retrospectivo, desenvolvido com base nos levantamentos de dados dos pacientes notificados. O estudo mostrou que, apesar de todos os casos apresentarem características neurológicas típicas das infecções congênitas provocadas pelo ZIKV, não se pode afirmar a existência da relação microcefalia/ZIKV devido a falta do diagnóstico da infecção durante a gravidez, juntamente com inexistência de exame laboratorial para detecção do vírus nos recém-nascidos (RNs). Observou-se que a mãe de um RN apresentou outro fator que sugeriu a transmissão vertical, a infecção congênita pelo citomegalovírus (CMV), independentemente da mesma ter apresentado sintomas da infecção pelo ZIKV durante a gestação o caso foi dado como conclusivo. Até o término do presente estudo, os demais casos permaneceram em investigação.

PALAVRAS-CHAVE: Microcefalia, Zika Vírus, anormalidades congênitas, epidemiologia.

ABSTRACT

Leprosy In 2015, a high occurrence of microcephaly in the state of Rondonia was observed, as well as the occurrence of cases of infection caused by the Zika virus (ZIKV). The objective of the present study was to describe the characteristics of microcephaly cases possibly related to ZIKV in live births reported in the

Public Health Event Registry (RESP) to 2016. This is a retrospective epidemiological study, based on data from the patients reported. The study showed that, although all cases present neurological characteristics typical of congenital infections caused by ZIKV, it is not possible to affirm the existence of the microcephaly / ZIKV relationship due to the lack of diagnosis of the infection during pregnancy, together with a lack of laboratory examination for Detection of virus in newborns (RNs). It was observed that the mother of an NB presented another factor that suggested vertical transmission, the congenital infection by cytomegalovirus (CMV), regardless of whether it had presented symptoms of ZIKV infection during pregnancy, the case was given as conclusive. Until the end of the present study, the remaining cases remained under investigation

KEYWORDS: Microcephaly, Zika virus, Congenital Abnormalities, Epidemiology.

1. INTRODUÇÃO

A microcefalia é uma condição neurológica caracterizada pelo déficit do crescimento cerebral evidenciado pelo tamanho do Perímetro Cefálico (PC) ao apresentar medida menor que dois (2) desvios-padrão abaixo da média populacional estabelecida pela Organização Mundial da Saúde (OMS), conforme raça, sexo e idade¹.

As circunstâncias que levam a esta malformação são complexas e multifatoriais e podem decorrer de dois fatores principais; genéticos, que derivam-se de alterações cromossômicas, mutações monogênicas entre outras síndromes de etiologias ainda não esclarecidas^{2,3} e, ambientais que resultam de injúrias ao cérebro em desenvolvimento no período fetal ou pós-natal precoce, podendo de-

correr de hipóxia perinatal, infecções congênitas provocada por alguma doença do grupo STORCH (sífilis, toxoplasmose, rubéola, citomegalovírus, herpes simplex) entre outras; exposição intrauterina a radiação ionizante e a drogas como álcool e hidantoína e, fenilcetonúria materna. Indiferente da causa, a microcefalia pode estar ou não acompanhada de outras alterações morfológicas^{4,5}.

As consequências da microcefalia vão depender de sua etiologia e da idade em que ocorreu o evento, sendo que, quanto mais precoce a afecção, mais graves serão as sequelas do sistema nervoso central (SNC)⁶. Entre as anormalidades neurológicas observadas nas crianças afetadas destacam-se déficit cognitivo, visual e/ou auditivo, epilepsia, paralisia cerebral, Transtorno do Déficit de Atenção e Hiperatividade (TDAH) e autismo⁷.

O diagnóstico pode ocorrer durante o período pré-natal entre a vigésima oitava e vigésima nona semana de gestação, detectável por meio de exame de ultrassonografia obstétrica (USS-O)⁸, ou pós-natal, que geralmente acontece na primeira semana de vida do recém-nascido e baseia-se na medida do PC, procedimento comum no acompanhamento clínico dos RNs. Todavia, exames de imagem e testes sanguíneos são necessários para determinar a causa e a conduta terapêutica⁹.

A anomalia não tem cura, nem tratamento específico, mas existem ações de suporte que podem auxiliar no desenvolvimento das crianças acometidas por esta malformação ou seja, acompanhamento por diferentes especialistas vai depender das funções comprometidas¹⁰.

As notificações de casos de microcefalia aumentaram consideravelmente em todo Brasil desde o segundo semestre de 2015. De acordo com o Sistema de Informações sobre Nascidos Vivos (SINASC) entre 2010 e 2014 houve cerca de 150 casos notificados por ano no país, atualmente os casos notificados entre outubro de 2015 a junho de 2016 totalizam 4.783¹¹. Concomitantemente a este evento, houve um surto de infecção provocada pelo ZIKV, que foi apontado como uma possível causa desta malformação¹².

O ZIKV é um flavivírus da família Flaviviridae, identificado pela primeira vez no Brasil em março de 2015, o qual a competência vetorial foi atribuída ao mosquito *Aedes aegypti*, considerado o principal transmissor da doença no país¹³. A infecção provocada pelo ZIKV, quando sintomática, na fase inicial possui características muito parecidas com aquelas observadas em outras doenças causadas pelo mesmo mosquito, a exemplo da dengue e chikungunya^{14,15,16}, por isso a diferenciação delas de forma precisa, só é comprovada por meio de exame laboratorial, com a identificação do vírus¹⁷.

Em novembro de 2015 estudos Brasileiros conduzidos pelo Instituto Evandro Chagas, comprovaram a relação causal entre ZIKV/microcefalia, ao isolar o vírus e fazer a detecção dele no líquido cefalorraquidiano, cérebro e fragmentos de várias vísceras de um recém-nascido que

evoluiu a óbito logo após o nascimento¹⁸. Alguns meses depois, a OMS e o Centro de Controle e Prevenção de Doenças dos Estados Unidos concluíram existir associação efetiva entre a microcefalia e infecção perinatal pelo ZIKV¹⁹.

Visto que o aumento na prevalência de nascidos vivos com microcefalia e/ou alterações do SNC tem sido correlacionado ao surto da infecção pelo vírus em questão, o presente estudo objetivou-se avaliar a incidência de casos de microcefalia possivelmente relacionados à infecção do ZIKV no estado de Rondônia no período de 2006 a 2016.

2. MATERIAL E MÉTODOS

O presente estudo foi realizado no estado de Rondônia, localizado na região norte do Brasil, o mesmo agrega 52 municípios e possui cerca de 1.562.409 habitantes, com uma densidade demográfica de 6,58 habitantes por quilômetros quadrados, e área da unidade territorial (km²) de 237.765,376, segundo o senso demográfico do IBGE 2010.

Foi realizado um estudo epidemiológico retrospectivo, desenvolvido por meio de levantamento de dados. Obteve-se aprovação pelo Comitê de Ética de Pesquisa em Seres Humanos (CEP) do Centro Universitário Luterano de Ji-Paraná (CEULJI/ULBRA/RO) sob o parecer de número 1.779.867.

Foram analisadas as fichas de notificação do RESP disponibilizadas pelo Centro de Informações e Estratégias de Vigilância em Saúde (CIEVS/RO) junto a Agência Estadual de Vigilância em Saúde (AGEVISA/RO). Foram incluídos no estudo RNs identificados com microcefalia e/ou alterações do SNC sugestivas de infecção congênita pelo ZIKV, de ambos os sexos, independentemente da idade gestacional de nascimento, que tenham ou não realizado exames para detecção do ZIKV ao nascerem; mães dos respectivos RNs que apresentaram ou não sintomatologia da infecção provocada pelo ZIKV durante a gestação, que tenham realizado exames pré-natais para STORCH e ultrassonografias.

Os dados obtidos com as ferramentas de estudos foram plotados no programa Microsoft Office Excel (2009) e posteriormente submetidos à estatística descritiva simples.

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Através dos dados oficiais disponíveis no SINASC, entre os anos de 2006 a 2015 foram registrados um total de 26 casos de microcefalia no estado de Rondônia. A análise dos dados aponta que houve um DP de 2,63 e uma média de 2,6 no período de 10 anos, sendo que o maior número de casos ocorreu no ano de 2015, mesmo ano que ocorreu a epidemia causada pelo ZIKV (Figura 1).

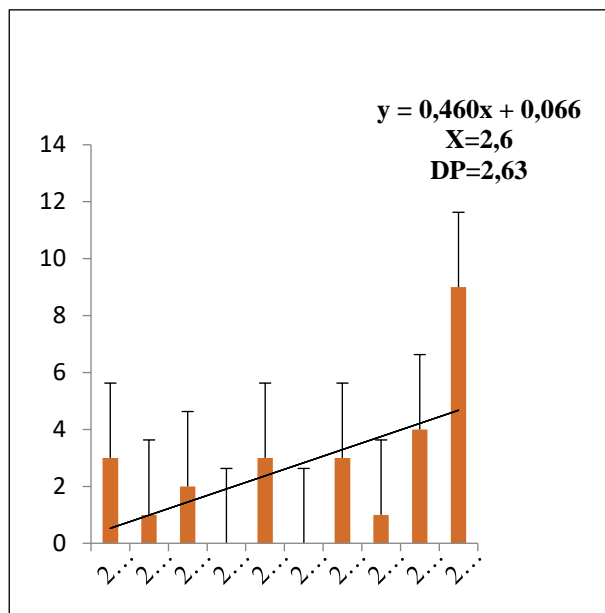


Figura 1. Número de casos de microcefalia registrados entre os anos de 2006 a 2015

Em relação à sintomatologia da infecção causada pelo ZIKV de acordo com o período gestacional, observou-se que, 20% (2) das grávidas relataram sintomas durante o segundo trimestre, 10% (10) no terceiro trimestre. 40% (4) não apresentaram nenhum sintoma, 30% não sabiam ou não lembravam (tabela 1).

Tabela 1. Mães de RNs notificados com microcefalia sugestiva de infecção congênita por ZIKV, conforme presença de sintomas e período gestacional da ocorrência.

Período da gestação que ocorreu a infecção	fa	fr
Segundo trimestre de gestação	02	20%
Terceiro trimestre de gestação	01	10%
Não sabe, ou não lembra	03	30%
Não apresentaram nenhum sintoma	04	40%

Legenda: fa (fator absoluto); fr (fator relativo)

No que diz respeito às características dos casos confirmados de microcefalia e/ou alterações do SNC sugestivos de infecção congênita relacionado ao ZIKV, 90% (9) das gestantes apresentaram resultado negativo para os exames designados STORCH, apenas 10% (1) caso foi

reagente positivo para CMV. Quanto ao período de detecção da malformação, 60% (6) foram detectados após o nascimento e 40% (4) intrauterino, em todos os casos a detecção foi realizada com auxílio de exames de imagem. Referente ao tipo de malformação que o feto ou RN foi acometido, 60% (6) apresentaram microcefalia e alterações do SNC e 40% (4) apresentaram apenas microcefalia. Observou-se que o exame laboratorial indicado para a detecção do ZIKV em RNs não foi realizado em, 90% (9) dos casos, ou seja, apenas 10% (1) foram submetidos ao exame, os quais apresentaram resultado positivo.

Verificou-se neste estudo que 70% (7) dos RNs nasceram a termo, 20% (2) pré termo e, 10% (1) pós termo. Houve predominância de nascimento para o sexo masculino 80% (8) dos casos, 20% (2) do sexo feminino.

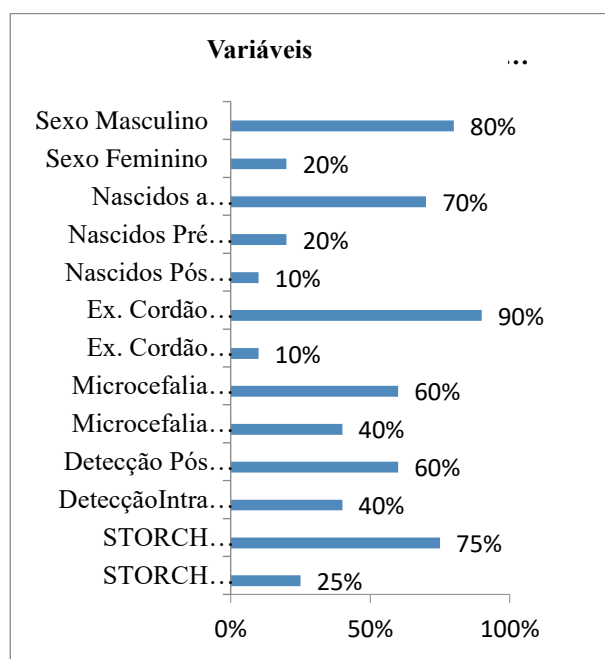


Figura 2. Características dos casos de microcefalia sugestiva de infecção congênita notificados de janeiro a outubro de 2016.

4. DISCUSSÃO

Estudos epidemiológicos sobre a infecção provocada pelo ZIKV em gestantes e as consequências danosas que acometem o feto durante a gestação se fazem de extrema importância no estado de Rondônia, o qual tem apresentado um número de casos elevado da doença exantemática, juntamente com o aumento expressivo de notificação de RNs com microcefalia. Conforme observado na Figura 1, nota-se que em 2015 houve uma alta incidência nos casos de microcefalia no estado de Rondônia, igualmente verificado em estudos realizados por outros autores brasileiros frente ao quadro da infecção provocada pelo ZIKV²⁰.

Do total de casos de microcefalia notificados no estado de Rondônia entre janeiro e outubro de 2016, 10 apresentaram padrão de imagem sugestivo de infecção

congenita causada pelo ZIKV, como, calcificações cerebrais e ventriculomegalia, as mesmas características clínicas evidenciadas em outros estudos de infecções congênitas causadas pelo mesmo vírus^{21,22}. Ainda neste contexto, achados radiológicos evidenciados por OLIVEIRA *et al* (2016)²³, indicaram além destas características peculiares normalmente encontradas neste tipo de infecção, outras graves alterações neurológicas causadas no SNC de 94% dos acometidos pela viremia durante o período fetal.

Em relação à sintomatologia que pudesse sugerir que as gestantes foram acometidas pela infecção provocada pelo ZIKV, 40% (4) não apresentaram nenhum sintoma e, 30% (3) não sabiam ou não lembravam. Sabe-se que a infecção provocada pelo ZIKV é considerada benigna e autolimitada, com duração de 2 a 7 dias^{24,25} caracterizada pela existência de exantema maculopapular pruriginoso com ou sem febre, conjuntivite não purulenta, poliartalgias, edema periarticular, mialgias, dor retro-ocular, vômitos e adenomegalias^{26,27,28,29,30}, porém deve-se realçar que 80% das infecções são assintomáticas³¹, fator que pode ter interferido no elevado número de mulheres do presente estudo ter relatado ausência dos sintomas durante a gravidez. Em estudo realizado por BURKE *et al* (2016)³², verificou-se que 60 a 70% das grávidas apresentaram sintomas no primeiro e segundo trimestre da gravidez. Comparando o presente estudo com a pesquisa em questão, observou-se uma divergência no que diz respeito ao período gestacional e a ocorrência da sintomatologia, em Rondônia nenhuma gestante apresentou sintomas no primeiro trimestre de gestação. Apesar da maioria dos casos de microcefalia e/ou alterações do SNC terem ocorrido em gestantes acometidas pela infecção do ZIKV durante o primeiro e segundo trimestre da gestação^{33,34,35}, o risco pode ocorrer em qualquer período da gravidez^{36,37}.

De acordo com as características apresentadas na Figura 2, a maior parte das gestantes apresentaram resultados negativos para os exames designados STORCH, apenas 25% (1) casos foram reagentes positivos para CMV. Sabe-se que mulheres grávidas quando infectadas por agentes etiológicos teratogênicos como o CMV podem transmiti-los verticalmente e que, o período intrauterino é uma fase crítica para o crescimento e desenvolvimento de órgãos e tecidos fetais, as injúrias sofridas nessa fase interferem drasticamente nesse processo³⁸, no entanto apesar do presente estudo apresentar casos positivos para CMV, não se pode afirmar que foi essa infecção que levou a microcefalia, visto que as mesmas gestantes apresentaram quadro exantemático de infecção pelo ZIKV durante a gestação.

Para monitoramento do feto cuja infecção materna pelo ZIKV tenha sido confirmada mediante provas laboratoriais ou quadro clínico compatíveis, a USS-O é o exame de escolha para investigar possíveis anormalidades estruturais do SNC assim como acompanhamento do crescimento fetal e cerebral, sendo indicado a cada três a

quatro semanas³⁹. Para detecção pós-parto, exame de ultrassonografia transfontanela (USS TRANS) quando o tamanho da fontanela for suficiente para este procedimento. Para os neonatos que apresentarem microcefalia grave (-3 DP), deve ser realizada a Tomografia Computadorizada (TC) ou Ressonância Magnética (RM)⁴⁰. Observou-se no presente estudo que, 60% (6) dos casos de microcefalia e/ou alterações do SNC foram detectados após o nascimento do bebê, todos com auxílio de exames de imagem USS TRANS, TC e RM e, 40% (4) foram detectados na USS-O durante o pré-natal.

Constatou-se que em Rondônia a microcefalia acompanhada de outras alterações do SNC totalizaram 60% (6) dos casos. Schuler *et al* (2016)⁴¹ verificou que a microcefalia relacionada ao ZIKV tende a ser mais agressiva quando comparada a infecção congênita por outros agentes infecciosos, ao observar que, os RNs cujas mães foram infectadas pelo ZIKV durante a gravidez, 71% apresentaram essa anormalidade acompanhada de outras alterações do SNC. Em outros estudos que corroboram com o dele, além da microcefalia, foram encontrados outros problemas em fetos infectados pelo ZIKV, tais como defeitos oculares, perda auditiva e diminuição do crescimento⁴².

O Protocolo de Vigilância e Resposta à Ocorrência de Microcefalia E/OU Alterações do SNC desenvolvido pelo Ministério da Saúde em consonância com as recomendações da OMS, estabelece que, no caso das gestantes com diagnóstico ou suspeita de infecção pelo ZIKV, o RN seja submetido a exame sorológico ou de biologia molecular para detectar possível contaminação do mesmo. O exame deve ser realizado com amostra (soro do cordão umbilical, líquido ou placenta) coletada no momento do nascimento⁴³. Do total dos RNs do presente estudo que tiveram a malformação diagnosticada durante o pré-natal, apenas 10% (1) realizaram o exame em questão, verificou-se que estes apresentaram resultado positivo para ZIKV.

Na vigente análise, 70% (7) dos RNs nasceram a termo, com predominância para o sexo masculino, totalizando 80% (8) dos casos. Vargas *et al* (2016)⁴⁴ demonstrou em pesquisa, algumas características observadas em casos de infecção congênita pelo ZIKV que ocorreram no Recife (Pernambuco), na maioria deles, os bebês também nasceram a termo, sendo 50% do sexo masculino e 47,5% do sexo feminino e, 2,5% apresentaram genitália indefinida, em relação a variável que apresenta o sexo de nascimento observou-se que houve uma divergência entre os dois estudos.

A análise de algumas variáveis não foi possível devido à escassez de dados oficiais disponíveis.

5. CONCLUSÃO

Em vista dos argumentos apresentados conclui-se que em 2015 houve uma alta incidência de casos de microcefalia no estado de Rondônia. Observou-se que os casos aqui relatados apresentaram características neurológicas

típicas das infecções congênitas provocadas pelo ZIKV, porém, não se pode afirmar que todos estejam relacionados ao vírus em questão, visto que apenas um RN realizou exame para detecção do vírus. Ressalta-se também que nenhuma gestante teve diagnóstico da infecção durante o pré-natal, o mesmo só foi realizado após o nascimento do RNS, ao observar-se que estes apresentaram microcefalia e/ou alterações no SNC, ou seja, a ausência do diagnóstico durante a gravidez dificultou a relação microcefalia/ZIKV. Uma equipe médica designada pelo estado está realizando pesquisas para elucidação desses casos. Até o término do presente estudo apenas o caso relacionado ao CMV havia sido conclusivo, os demais permaneceram em investigação.

REFERÊNCIAS

- [01] Roche AF, Mukherjee D, Guo SM, Moore WM. Head circumference reference data birth to 18 years. *Pediatrics* 1987;79:706-712.
- [02] Moynihan L, Jackson AP, Roberts E, Karbani G, Lewis I, Corry P, Turner G, Mueller RF, Lench NJ, Woods CG. A third novel locus for primary autosomal recessive microcephaly maps to chromosome 9q34. *Am J Hum Genet* 2000;66:724-7.
- [03] Baraitser M. Microcephaly. In: Baraitser M, editor. *The genetics of neurological disorders*. Oxford University Press; 1997. p. 17-38.
- [04] Ashwal P, Michelson D, Plawner L, Dobyns WB. Practice Parameter: Evaluation of the child with microcephaly (an evidence-based review): Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology and the Practice Committee of the Child Neurology Society. *Rev. Neurology*, set. 2009; 15; 73(11):887-97.
- [05] Harris SR. Measuring head circumference: update on infant microcephaly. *Can Fam Physician* 2015; 61:680-4.
- [06] Duncan BB, Schmidt MI, Giugliani ERJ, Duncan MS, Giugliani C. *Medicina Ambulatorial: Condutas de Atenção Primária Baseadas em Evidências*, 4 ed. 2014. Disponível em: <https://books.google.com/books?hl=pt-BR&lr=&id=4HZQBAAAQBAJ&pgis=1> [Acesso: 12 de ago. 2016].
- [07] Eickmann SH, Carvalho MDCG, Ramos RCF, Rocha MAW, Van der Linden V, Silva PFS. Síndrome da infecção congênita pelo Zika vírus. *Cad. Saúde Pública*, jul. 2016; 32(7):e00047716.
- [08] Flores MS, Burgess TH, Rajnik M. Zika virus: A primer for clinicians. *Cleve Clin J Med*. abr 2016 [acesso em 16 maio 2016]. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27055200>.
- [09] Aragão MFV, Van der Linden V, Lima AMBL, Coeli RR, Rocha MA, Silva OS, *et al.* Clinical features and neuroimaging (CT and MRI) findings in presumed Zika virus related congenital infection and microcephaly; retrospective cases study. *BMJ* 2016;353:i1901.
- [10] Norbert AAF, Ceolin T, Christo V, Strassburger SZ, Bonamigo ECB. A importância da estimulação precoce na microcefalia. XXIV Seminário de Iniciação Científica. Salão do conhecimento; UNIJUÍ. Rio Grande do Sul 2016.
- [11] Centro de Operações de Emergências em Saúde Pública sobre Microcefalias. Monitoramento dos casos de microcefalias no Brasil informe epidemiológico Nº11/2016 – semana epidemiológica 04/2016 (24 a 30/01/2016). Disponível em: <http://portalsaude.saude.gov.br/images/pdf/2016/feve-reiro/03/COES-Microcefalias—Informe-Epidemiológico-11—SE-04-2016—02FEV2016—18h51-VDP.pdf> [acesso 16ago. 2016].
- [12] Pan American Health Organization. World Health Organization. Epidemiological alert. Neurological syndrome congenital malformations, and Zika virus infection. Implications for public health in the Americas; 2015, December, 11 pp.
- [13] Zanluca C, Melo VCA, Mosimann ALP, Sartos GIV, Santos CND, Luz K. First report of autochthonous transmission of Zika virus in Brazil. *Mem Inst Oswaldo Cruz*. 2015 jun;110(4):569-72.
- [14] Wong SS, Poon RW, Wong SC. Zika virus infection: the next wave after dengue? *J Formos Med Assoc*. abr 2016 [acesso em 16 maio 2016]. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26965962>.
- [15] Sampathkumar P, Sanchez JL. Zika Virus in the Americas: A Review for Clinicians. *Mayo Clin Proc*. abr 2016 [acesso em 16 maio 2016]. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27046524>.
- [16] Flores MS, Burgess TH, Rajnik M. Zika virus: A primer for clinicians. *Cleve Clin J Med*. abr 2016 [acesso em 16 maio 2016]. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27055200>
- [17] Núcleo Telessaúde Sergipe. Segunda Opinião Formativa (SOF). Como diferenciar Dengue, Chikungunya e Zika? Biblioteca Virtual em Saúde da Atenção Primária à Saúde (BVS APS); fev 2016 [acesso em 30 maio 2016]. Disponível em: http://aps.bvs.br/aps/como-diferenciar-dengue-chikungunya-e-zika/?post_type=aps&l=pt_BR.
- [18] Kindhauser MK, Allen T, Frank V, Santhana RS, Dye C. Zika: the origin and spread of a mosquito-borne virus. *BLT*. 16.171082.12.
- [19] Rasmussen AS, Jamieson DJ, Honein MA, Petersen LR. Zika Virus and Birth Defects — Reviewing the Evidence for Causality, *The new england journal of medicine*, 2016 May; 374:20.
- [20] Miranda-Filho DB, Martelli CMT, Ximenes RAA, Araújo TVB, Rocha MAW, Ramos RCF, *et al.* Initial description of the presumed congenital Zika syndrome. *Am J Public Health* 2016; 4:598-600.
- [21] Hazin AN, Poretti A, Turchi CMM, Huisman TA. Computed tomographic findings in microcephaly associated with Zika virus. *N Engl J Med* 2016; 374: 2193–95.
- [22] Oliveira Melo AS, Malinger G, Ximenes R, Szejnfeld PO, Alves Sampaio S, Bispo de Filippis AM. Zika virus intrauterine infection causes fetal brain abnormality and microcephaly: tip of the iceberg? *Ultrasound Obstet Gynecol* 2016; 47: 6–7.
- [23] Oliveira PS, Levine D, Melo ASO, Amorim MMR, Batista AGM, Chimelli L *et al.* Congenital Brain Abnormalities and Zika Virus: What the Radiologist Can Expect to

- See Prenatally and Postnatally. Radiology: Volume 281: Number 1—October 2016.
- [24] Newton SC, Freitas BC, Fugac CA, Dóris B, Biscaia ES. Zika vírus infection during pregnancy and Brazilian data. *Braz J Infect Dis* 2016;20(3)282-289.
- [25] Edward RB McCabe. Zika virus infection: Evaluation of pregnant women and infants; UpToDate; 2016; last updated: May13, 2016.
- [26] Cugola FR, Fernandes IR, Russo FB, Freitas BC, Dias JLM, Guimarães KP et al. The Brazilian Zika virus strain causes birth defects in experimental models. *Nature* maio 2016; 534: 267–271.
- [27] Artral FJC. Epidemiología y complicaciones neurológicas de la infección por el virus del Zika: un nuevo virus neurotrófico emergente. *Rev Neurol* 2016; 62 (7): 317-328.
- [28] Garcia E, Yactayo E, Nishino K, Millot V, Perea W, Brianda S. Zika virus infection: global update on epidemiology and potentially associated clinical manifestations. *Wkly Epidemiol Rec.* fev 2016 [acesso em 16 maio 2016]. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26897760>.
- [29] Gatherer D, Kohl A. Zika virus: a previously slow pandemic spreads rapidly through the Americas. *J Gen Virol.* fev 2016 [acesso em 16 maio 2016]. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26684466>.
- [30] Borchardt RA. Zika virus: A rapidly emerging infectious disease. *JAAPA* abr 2016 [acesso em 16 maio 2016]. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26953673>.
- [31] Centers for Disease Control and Prevention. Zika Virus: Symptoms, Diagnosis, & Treatment; (2016). Disponível em: <http://www.cdc.gov/sci-hub/bz/zika/symptoms/index.html>.
- [32] Burke RM, Pandya P, Nastouli E, Gothard P. Zika virus infection during pregnancy: what, where, and why? *BJGP* 2016 march; 16x683917.
- [33] European Centre for Disease Prevention and Control. Rapid risk assessment: microcephaly in Brazil potentially linked to the Zika virus epidemic – 24 November 2015. Stockholm: ECDC; 2015, 12 pp.
- [34] Pimenta M, Pereira S, Clode N, Graça LM. Vírus Zika na gravidez. *Obstet Ginecol Port* 2016;10(2):92-94.
- [35] Pacheco O, Beltrán M, Nelson CA, et al. Zika Virus Disease in Colombia - Preliminary Report. *N Engl J Med* 2016.
- [36] Cauchemez S, Besnard M, Bompard P, et al. Association between Zika virus and microcephaly in French Polynesia, 2013-15: a retrospective study. *Lancet* 2016; 387:2125.
- [37] Brasil P, Pereira JP Jr, Raja Gabaglia C, et al. Zika Virus Infection in Pregnant Women in Rio de Janeiro - Preliminary Report. *N Engl J Med* 2016.
- [38] Hennessey M, Fischer M, Staples JE. Zika Virus Spreads to New Areas - Region of the Americas, May 2015-January 2016. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2016; 65:55.
- [39] Petersen EE, Staples JE, Meaney-Delman D. Interim guidelines for pregnant women during a Zika virus outbreak --- United States, 2016. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2016;65:30---3.70.
- [40] Staples JE, Dziuban EJ, Fischer M, Cragan JD, Rasmussen SA, Cannon MJ, et al. Interim guidelines for the evaluation and testing of infants with possible congenital Zika virus infection --- United States, 2016. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2016;65:63---7.
- [41] Schuler LF, Ribeiro EM, Feitosa IM, Horovitz DD, Cavalcanti DP, Pessoa A, et al. Brazilian medical genetics society Zika embryopathy task force. Possible association between Zika virus infection and microcephaly-Brazil, 2015. *MMWR Morb Mortal wkly rep.* 2016;65(3):59-62.
- [42] Souza ML, Meneses CS, Teixeira MF, Santos JL, Bacelar LFF, Saliba WA et al. Zika virus in pregnant women: epidemiological analysis disponível em January to May 2016 at Ipatinga, Minas Gerais, Brazil. *BJSCR* Vol.16,n.2,pp.17-23 (ISSN online: 2317-4404) Openly accessible at <http://www.mastereditora.com.br/bjscr>.
- [43] Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Protocolo de Vigilância e Resposta à Ocorrência de Microcefalia e/ou Alterações do Sistema Nervoso Central. Disponível em <http://combateaesde.saude.gov.br/imagens/sala-de-situacao/Microcefalia-Protocolo-de-vigilancia-e-resposta-10mar2016-18h.pdf> Acesso: 17 set. 2016.
- [44] Vargas A, Saad E, Dimech GS, Santos RH, Sivini MAVC, Albuquerque LC, et al. Characteristics of the first cases of microcephaly possibly related to Zika virus reported in the Metropolitan Region of Recife, Pernambuco State, Brazil. *Epidemiol. Serv. Saude*, 2016, Ahead of Print doi: 10.5123/S1679-49742016000400003.