

ACHADOS CLÍNICOS, COMPLICAÇÕES NEUROLÓGICAS E MALFORMAÇÕES CONGÊNITAS RELACIONADAS A INFECÇÃO CONGÊNITA POR ZIKA VÍRUS

Maria Celeste Dantas Jotha de Lima¹, Ana Flávia Silva Amorim Arruda²
Melina Pereira Fernandes Paiva³, Eduardo Sérgio Soares Sousa⁴
Cláudio Sérgio Medeiros Paiva,⁵ Adriana Queiroga⁶

RESUMO

Após um aumento inesperado do número de recém-nascidos microcefálicos associados à uma história materna de doença exantemática durante a gravidez, foi descoberto que o vírus Zika pode levar a uma infecção congênita por transmissão vertical com repercussões neurológicas e sistêmicas. No presente estudo, foram revisados vinte e nove casos de crianças diagnosticadas com infecção congênita por Zika Vírus e microcefalia, sendo descrito os principais achados clínicos, complicações neurológicas e malformações congênitas sistêmicas. Cinquenta e um por cento das mães relataram a presença de sintomas sugestivos de Febre do Zika no primeiro trimestre da gravidez. Em relação as complicações neurológicas detectadas, a epilepsia foi a de maior relevância, afetando 79% dos casos. A alteração comportamental encontrada com maior frequência foi a irritabilidade (n=4). Cinquenta e um por cento das crianças apresentaram linguagem no estágio inicial de sons guturais (n=15) e quarenta e um por cento não apresentavam controle cervical completo (n=12) ao serem avaliadas aos 24 meses de vida, configurando grave atraso no desenvolvimento neurológico esperado para a idade. Noventa e três por cento dos pacientes apresentaram algum tipo de comprometimento motor. Dentre os acometidos, 100% apresentou padrão motor de tetraparesia espástica. Malformações cardíacas, renais e ósseas foram as principais encontradas no estudo (n=9). Os dados do presente estudo visam auxiliar a construção do conhecimento científico sobre a evolução natural da infecção congênita por Zika vírus e contribuir na incorporação de novas evidências para melhor descrever a história natural dessa doença.

Palavras-chave: Infecção congênita por Zika vírus; Microcefalia; Manifestações neurológicas; Manifestações clínicas.

CLINICAL FINDINGS, NEUROLOGICAL COMPLICATIONS AND CONGENITAL MALFORMATIONS RELATED TO CONGENITAL INFECTION BY ZIKA VIRUS

ABSTRACT

After an unexpected increase in the number of microcephalic infants associated with a maternal history of exanthematous disease during pregnancy, it has been discovered that Zika virus can lead to congenital transmission infection the vertical with neurological and systemic repercussions. In the present study, we reviewed twenty-nine cases of children diagnosed with congenital infection by Zika virus and microcephaly, and described the main clinical findings, neurological complications and systemic congenital malformations. Fifty-one percent of the mothers reported the presence of symptoms suggestive of Zika Fever in the first trimester of pregnancy. With regard to the neurological complications detected, epilepsy was the most relevant, affecting 79% of the cases. The most frequent behavioral alteration was irritability (n = 4). Fifty-one percent of the children presented language at the initial stage of guttural sounds (n = 15) and forty-one percent did not have complete cervical control (n = 12) when assessed at 24 months of life, configuring severe delay in the neurological development expected for the age. Ninety-three percent of the patients had some type of motor impairment. Among those affected, 100% presented motor pattern of spastic tetraparesis. Cardiac, renal and

¹ Médica neurologista infantil do Hospital Universitário Lauro Wanderley da Universidade Federal da Paraíba (UFPB), João Pessoa, PB. E-mail: celestejotha@hotmail.com

² Médica pediatra do Hospital Universitário Lauro Wanderley, da Universidade Federal da Paraíba UFPB, João Pessoa, PB.

³ Médica pediatra do Hospital Universitário Lauro Wanderley, da Universidade Federal da Paraíba UFPB, João Pessoa, PB.

⁴ Professor Titular do Departamento de Obstetrícia e Ginecologia do Centro de Ciências Médicas (CCM) da Universidade Federal da Paraíba (UFPB).

⁵ Professor Titular do Departamento de Obstetrícia e Ginecologia do Centro de Ciências Médicas (CCM) da Universidade Federal da Paraíba (UFPB).

⁶ Professora Adjunta do Departamento de Pediatria e Genética do Centro de Ciências Médicas (CCM) da Universidade Federal da Paraíba (UFPB).

osseous malformations were the main ones found in the study (n = 9). The data of the present study aims to help the construction of scientific knowledge on the natural evolution of congenital infection by Zika virus and to contribute to the incorporation of new evidence to better describe the history of this disease.

Keywords: Congenital infection by Zika vírus; Microcephaly; Neurological manifestations; Clinical manifestations.

INTRODUÇÃO

O Zika Vírus (ZV) é um arbovírus do gênero Flavivírus que foi isolado pela primeira vez em macacos rhesus, no ano de 1947 na floresta de Zika na Uganda, recebendo a mesma denominação do local de origem de sua identificação.⁽¹⁾

A infecção pelo zika vírus (ZIKV) surgiu no Brasil em 2015, causando um surto epidêmico. Em outubro do mesmo ano, a Secretaria Estadual de Saúde de Pernambuco (SES/PE) detectou este aumento inesperado no número de nascidos vivos com microcefalia e solicitou apoio do Ministério da Saúde para complementar as investigações iniciais destes casos.⁽²⁾ Após esta constatação foi observação que as genitoras de algumas destas bebês tinham antecedente de doença exantemática febril durante a gravidez e que as crianças, além da microcefalia, apresentavam exames de imagem cujo padrão era compatível com infecção congênita.^(3,4,5,6,7)

A partir daí foi proposto a possibilidade de infecção congênita com repercussões neurológicas causada pelo Zika vírus .

Em 28 de novembro de 2015, o Ministério da Saúde reconheceu a relação entre o aumento na prevalência de casos de microcefalias com a infecção pelo vírus Zika durante a gestação com base nos resultados preliminares de investigações clínicas, epidemiológicas e laboratoriais: houve a identificação do vírus em líquido amniótico de duas gestantes da Paraíba com histórico de doença exantemática durante a gestação e fetos com microcefalia e foi identificado a presença de vírus Zika em tecido de recém-nascido com microcefalia que evoluiu para óbito no estado do Ceará.^(8,9,10,11,12)

Além da microcefalia congênita, uma série de manifestações neurológicas e sistêmicas de caráter estrutural e funcional foram relatadas entre as crianças expostas ao Zika Vírus no período pré-natal. Estes achados levaram a classificação da infecção pelo ZV durante a gestação como uma síndrome congênita: a Síndrome Congênita do vírus Zika (SCZ).^(13,14)

A SCZ pode causar um amplo espectro de manifestações clínicas. As principais características descritas são: microcefalia, inabilidade intelectual, epilepsia, tetraparesia espástica, atraso no desenvolvimento de linguagem e/ou motor, desordens oftalmológicas,

cardíacas, do trato urinário e ortopédicas.^(15,16,17,18) O seguimento destas crianças deve ser realizado por equipe especializada multiprofissional e norteada pelas manifestações clínicas e necessidades de cada um.

Pelo fato desta correlação entre microcefalia e infecção congênita por Zika Vírus ter sido descoberta há cerca de 3 anos, a literatura médica ainda é muito restrita. Estudos que avaliam não apenas as manifestações clínicas observadas ao nascer, mas que realizam um acompanhamento das crianças afetadas são fundamentais para que possamos conhecer melhor o padrão de evolução neurológica com suas principais complicações dessa nova infecção congênita e assim melhorar a qualidade de vida desses pacientes através de uma melhor oferta de saúde.⁽¹⁹⁾

Tendo em vista as várias lacunas ainda existentes acerca deste assunto, este estudo buscou descrever os aspectos clínicos, neurológicos e as principais complicações observadas nos dois primeiros anos de vida de crianças com infecção congênita por ZIKV acompanhados em um centro de Referência de João Pessoa-PB.

MATERIAL E MÉTODOS

Este foi um estudo transversal retrospectivo tipo coorte observacional com análise quantitativa realizado no Centro de Referência e Inclusão para Crianças com Deficiência de João Pessoa-PB no período de junho de 2016 a janeiro de 2018. Foram analisadas vinte e nove crianças entre 12 e 24 meses de vidas com diagnóstico clínico ou laboratorial de infecção congênita por Zika Vírus.

Os dados foram obtidos através de análise documental dos prontuários médico e coleta em campo mediante exame físico e neurológico das crianças estudadas. A revisão de prontuário foi realizada de acordo com ficha padronizada sendo avaliados: evolução dos principais marcos do neurodesenvolvimento de acordo com caderneta da saúde da criança do ministério da saúde (11 edição - 2011); Curva de crescimento de perímetro craniano com gráfico da organização mundial de saúde; Investigação de comorbidades neurológicas (epilepsia, alterações comportamentais, alteração padrão de sono) e sistêmicas (alterações oftalmológicas, auditivas, ortopédicas e gastrointestinais). O exame físico das crianças para avaliação dos seus marcos atuais de neurodesenvolvimento foi realizada durante consulta de rotina com neurologia infantil realizada no centro de Referência e Inclusão para crianças com Deficiência de João Pessoa-PB.

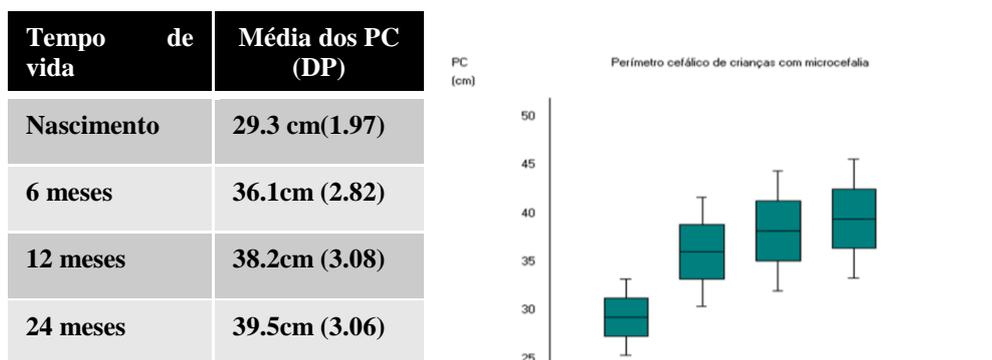
Quanto aos aspectos éticos, a participação foi condicionada a um Termo de Consentimento Livre e Esclarecido; liberação com carta de anuência da Secretaria de Saúde do município de João Pessoa e contou com apreciação por comitê de ética do Centro de Ciências Médicas de Universidade Federal da Paraíba.

RESULTADOS

Foram selecionadas vinte e nove crianças com diagnóstico de microcefalia em acompanhamento no período de junho de 2016 a janeiro de 2018, no Centro de Referência e Inclusão para Criança com Deficiência de João Pessoa-PB. O diagnóstico dos casos foi baseada em três critérios diagnósticos: clínico, etiológico e provável.⁽²⁰⁾ O resultado diagnóstico clínico foi o mais detectado na amostra em questão, contemplando 72% dos casos (sete casos de diagnósticos etiológicos e um provável). Em relação a idade gestacional, 51% das mães relataram a presença de sintomas sugestivos de Febre do Zika no primeiro trimestre da gravidez. Os casos de genitoras com infecção assintomática totalizaram 24% da amostra.

O perímetro craniano das crianças do estudo demonstrou um padrão de microcefalia grave. Ao nascimento, percebemos uma menor diferença de valores do PC entre as crianças do estudo, tendo como média 29.3 cm, com desvio padrão de 1.97cm. Com o decorrer do desenvolvimento da criança, constatou-se um aumento nesta diferença, com uma média do PC de 39.5 cm, com desvio padrão de 3.06cm aos 24 meses de vida.

Figura 1 - Perímetros cranianos das crianças do estudo DP (desvio padrão); PC (perímetro craniano)



Fonte: Dados da pesquisa, 2017.

Em relação as complicações neurológicas encontradas em associação a microcefalia por Zika vírus, a epilepsia foi a de maior relevância, afetando 79% dos casos. As síndromes

epilépticas encontradas foram: epilepsia focal sintomática, Síndrome de West e Síndrome de Lennox Gastaut. Em 60% dos casos houve controle clínico das crises (n=14) e 10 destas crianças encontra-se em monoterapia medicamentosa. A idade de início das crises variou entre 1 e 24 meses com médiana de 5.

Tabela 1 - Complicações associadas a microcefalia por Zika virus

Complicação	n	%
Epilepsia	23	79%
Alteração comportamental	15	51%
Alteração padrão sono	15	51%
Distúrbio de deglutição	23	79%
Constipação	16	55%
Alteração óssea	4	13,7%
Alteração cardíaca	3	10%
Criptorquidia	3	10%

O distúrbio do sono mais frequente foi a insônia (n=13) e o sono fragmentado (n=6), sendo escrito ainda três casos de bruxismo.

Setenta e nove por cento das crianças estudadas (n=23) apresentam queixas alimentares por comprometimento durante o processo de deglutição. Este diagnóstico foi feito por análise clínica e fonoaudiológica, tendo apenas dois casos em que foi realizado videodeglutograma. Destes casos com distúrbio de deglutição apenas três foram submetidos a gastrostomia (13%) e cinco fazem uso de espessante nos alimentos líquidos (21,7%) porém dezoito destas crianças (78%) tem antecedente de pneumonias de provável etiologia aspirativa.

Alterações cardíacas, renais e ósseas foram encontradas em baixa frequência (n=9). São dois casos de artrogripose, um de luxação de quadril secundária a espasticidade muscular, um de escoliose, dois de comunicações interventriculares, um de discreta estenose supra valvar pulmonar e dois de hidronefrose.

As alterações visuais não foram incluídas no trabalho, pois menos da metade das crianças do estudo dispunham de relatório do quadro oftalmológico.

Dentre todos os pacientes do estudo, vinte já apresentaram algum tipo de infecção (69%). A etiologia mais comum foi a pneumonia, seguido pela infecção urinária e otite média aguda.

Entre os paciente com antecedente de infecção, doze já foram internados (60%) e, em setenta por cento dos casos, a mesma criança já foi submetida a mais de uma internação.

Uma das crianças do estudo encontra-se com internação prolongada (12 meses) motivada por dificuldade em montar suporte ventilário domiciliar.

Como ferramentas para a determinação do padrão de desenvolvimento neurológico das crianças do estudo, foram analisados as variáveis: padrão de desenvolvimento motor; padrão de desenvolvimento da linguagem e incidências de distúrbios de motricidade presentes ao completarem 24 meses de vida.

Cinquenta e um por cento das crianças apresentaram linguagem no estágio inicial de sons guturais (n=15) e quarenta e um por cento não apresentavam controle cervical completo (n=12), configurando grave atraso no desenvolvimento neurológico esperado para a idade.

Figura 2 - Representação gráfica do estágio de desenvolvimento da linguagem das crianças do estudo com 24 meses de vida



Fonte: Dados da pesquisa, 2017.

Figura 3 - Representação gráfica do estágio de desenvolvimento do motor das crianças do estudo com 24 meses de vida



Fonte: Dados da pesquisa, 2017.

Em relação a incidência de distúrbios de motricidade na amostra, observou-se que noventa e três por cento dos pacientes apresentaram algum tipo de comprometimento motor. Dentre os acometidos, 100% apresentou padrão motor de tetraparesia espástica, dos quais 55% são simétricos; 40% assimétricos, com seis casos de predomínio à esquerda e cinco à direita; e um caso de padrão distônico associado a espasticidade.

Figura 4 - Incidência de distúrbio de motricidade do estudo



Fonte: Dados da pesquisa, 2017.

DISCUSSÃO

O resultado deste estudo demonstrou que as crianças com infecção congênita por zika vírus apresentam uma elevada incidência de malformação e comorbidades, evoluindo com um grave atraso no padrão de neurodesenvolvimento, sugerindo um quadro de maior gravidade do quadro quando comparamos com as outras etiologias de infecção congênita.

O Zika vírus, um arbovírus, é o mais novo membro da TORCH que leva a infecção congênita por transmissão vertical, provocando danos ao cérebro em desenvolvimento, interrompendo a sinaptogênese e causando outras lesões do sistema nervoso central.

O SNC é altamente suscetível a infecções durante todo o período gestacional, entretanto infecção no primeiro trimestre resultam em malformações mais graves.^(21,22)

Nossos dados e de outros estudos evidenciaram que este foi o período onde a maioria das mães das crianças com microcefalia associada a CVZ relatou sintomas. Em vinte e quatro por cento dos casos não houve o relato de sintomas virais e/ou dermatológicos durante a gravidez o que pode ser justificado pelo fato de apenas cerca de 80% dos casos de infecção pelo vírus serem sintomáticos.

A Organização Mundial da Saúde (OMS) define a microcefalia como uma anomalia em que o Perímetro craniano (PC) é menor que dois (2) ou mais desvios-padrão (DP) do que a referência para o sexo, a idade ou tempo de gestação. A medida menor que menos três (-3) desvios-padrões é definida como microcefalia grave. A maioria das crianças avaliadas nasceram com padrão microcefalia grave e mantiveram uma medida de circunferência de cabeça abaixo de três desvios-padrão nos seguimentos com seis, doze e vinte e quatro meses.

No que tange as Complicações Neurológicas, um amplo espectro de graves comprometimentos neurológicos e sistêmicas são encontrados nas crianças acometidas pela CVZ. Apesar de discretas alterações de prevalência entre os estudos, os principais achados neurológicos descritos são semelhantes aos encontrados na nossa análise: atividade epileptogênica, dificuldades alimentares, irritabilidade, alteração no padrão do sono, sendo a primeira a mais incidente delas, perfazendo 71% dos casos. Esta elevada incidência de epilepsia nestes pacientes é corroborada por dados na literatura e decorre da grande número de malformações estruturais corticais presentes nos cérebros destas crianças.^(23,24,25,26) Na nossa casuística, a escassa disponibilidade em realizar exames neurofisiológicos de rotina como o

eletroencefalograma no nosso estado fez com que não possamos determinar a real incidência de epilepsia e padrão de controle de crises nos pacientes estudados.

Comprometimentos cardíaco, osteoarticular e do trato gastrointestinal são também encontrados na literatura assim como na nossa amostra, porém em incidência bem menor quando comparado às complicações neurológicas. Alterações sensorineurais são frequentemente descritas na literatura nos pacientes portadores de CVZ, porém tal análise de possíveis comprometimentos auditivo e visual não foram adequadamente avaliados em nossa amostra por indisponibilidade de profissionais e material técnico.

Na análise do Desenvolvimento de linguagem e motor, os marcos atingidos pelas crianças do estudo com vinte e quatro meses de vida demonstram que um grande atraso foi observado nos casos de CZV presentes na nossa amostra: com dois anos, quase metade das crianças avaliadas ainda não tinha total controle cervical e a linguagem se restringia a sons guturais sem intenção comunicativa em pouco mais de cinquenta por cento das crianças avaliadas. Não observamos a análise deste aspecto na amostra feita de periódicos das principais bases científicas de pesquisa *online*, quando da etapa de sustentação científica deste trabalho até a presente data.

Por fim, ao se analisar a Incidência de Distúrbio de Motricidade, nota-se que os sinais de comprometimento de primeiro neurônio motor/ trato piramidal são o principal padrão motor observado na CVZ, tanto no nosso estudo como nos trabalhos da literatura, com espasticidade apendicular, hipotonia de neuroeixo, hiperreflexia e clonus.^(27,28) Tal padrão foi presente na totalidade das nossas crianças com alteração motora, com predomínio do padrão *simétrico* em 55 % das crianças analisadas.

Limitações do Nosso Estudo

Entre as principais limitações técnicas deste estudo temos o fato de ter sido um estudo retrospectivo e realizado em um único centro, com limitações operacionais e de custeio. A ausência de um laboratório diagnóstico confirmatório de infecção por ZIKV em muitas das crianças estudadas (nestes casos foi aceito os critérios clínicos e radiológicos da CZV formulados pelo Ministério da Saúde) também configurou-se um importante fato limitador para a coleta de uma amostra mais substancial.

CONCLUSÃO

Conhecer o amplo espectro de manifestações clínicas desta nova infecção congênita é um grande desafio para o sistema de saúde: apenas avaliando o padrão de desenvolvimento e principais complicações associadas a infecção congênitas de zika vírus é possível promover uma adequada capacitação das equipes com a elaboração de programas de intervenção e seguimento destas crianças na nossa rede de saúde e melhorar a qualidade de vida destes pacientes⁽²⁹⁾.

Os dados do presente estudo visam auxiliar na construção do conhecimento sobre a evolução natural da CZV e contribuir na incorporação de novas evidências para descrever melhor a história natural dessa doença.

REFERÊNCIAS

- 1 Ioos S, Mallet HP, Leparc Goffart I, Gauthier V, Cardoso T, Herida M. Current Zika virus epidemiology and recent epidemics. *Med Mal Infect* 2014;44: 302-307.
- 2 de Oliveira WK, Coelho GE, de França GVA. Boletim epidemiológico-situação epidemiológica de ocorrência de microcefalias no Brasil, 2015. *Bol Epidemiológico da SVS/MS*. 2015;46(34):1-3.
- 3 Brasil. Secretaria de Vigilância em Saúde – Ministério da Saúde. Situação epidemiológica de ocorrência de microcefalias no Brasil, 2015. *Boletim Epidemiológico*, 2015; 46: 1-3.
- 4 Brasil P, Pereira JP Jr, Raja Gabaglia C, Damasceno L, Wakimoto M, Ribeiro Nogueira RM, et al. Zika virus infection in pregnant women in Rio de Janeiro - Preliminary Report. *N Engl J Med.*, 2016.
- 5 Brasil P, Pereira JP Jr, Raja Gabaglia C, Damasceno L, Wakimoto M, Ribeiro Nogueira RM, et al. Zika virus infection in pregnant women in Rio de Janeiro - Preliminary Report. *N Engl J Med* 2016.
- 6 Martines RB, Bhatnagar J, Keating MK, Silva-Flannery L, Muehlenbachs A, Gary J, et al. Notes from the field: evidence of Zika virus infection in brain and placental tissues from two congenitally infected newborns and two fetal losses - Brazil, 2015. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2016; 65: 159-60.
- 7 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.
- 8 Lopez-Camelo JS, Orioli IM, Castilla E. Documento ECLAMC Final: resumo e 25 conclusões dos Documentos 1-5. Buenos Aires: ECLAMC, 2015 [acesso em 19 nov 2016]. Disponível em: www.eclamc.org/descargas/6.DocumentoECLAMCFinalV3.docx

9 Ecdc. Rapid Risk Assessment Microcephaly in Brazil potentially linked to the Zika virus epidemic - 24 November 2015 [Internet]. Stockholm: Rapid Risk Assessment; 2015 [acesso em 14 dez 2016]. Disponível em: <http://ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/zika-microcephaly-Brazil-rapid-risk-assessment-Nov2015.pdf>

10 Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. Protocolo de vigilância e resposta à ocorrência de microcefalia relacionada à infecção pelo vírus Zika. Brasília: Ministério da Saúde, 2015a, p. 55.45.

11 Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Protocolo de vigilância e resposta à ocorrência de microcefalia: versão 1.2. Brasília, 2016b [acesso em 19 nov 2016]. Disponível em: <http://pesquisa.bvsalud.org/ghl/resource/en/lil-773183>

12 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, 111, 287–293.

13 Miranda-Filho DB, Martelli CMT, De Alencar Ximenes RA, Araújo TVB, Rocha MAW, Ramos RCF, et al. Initial description of the presumed congenital Zika syndrome. Am J Public Health 2016; 106:598-600.

14 Pan American Health Organization. Guidelines for surveillance of Zika virus disease and its complications. Washington, D.C, 2016 [acesso em 14 dez 2016]. Disponível em: http://iris.paho.org/xmlui/bitstream/handle/123456789/28405/9789275118948_eng.pdf?sequence=1&isAllowed=y

15 World Health Organization. Zika situation report: neurological syndrome and congenital anomalies. 2016. [acesso em 14 dez 2016]. Disponível em: <http://www.who.int/iris/handle/10665/204348>

16 Moore CA, Staples JE, Dobyns WB, Pessoa A, Ventura CV, da Fonseca EB, et al. Characterizing the pattern of anomalies in congenital Zika syndrome for pediatric clinicians. JAMA Pediatr 2017;171(3):288-95. [acesso em 14 dez 2016]. Disponível em: <https://doi.org/10.1001/jamapediatrics.2016.3982>

17 Oliveira-Szejnfeld PS, Levine D, Melo ASO, Amorim MMR, Tovar-Moll F et al. Congenital Brain Abnormalities and Zika Virus: What the Radiologist Can Expect to See Prenatally and Postnatally. Radiology 2016, 281:203–218. [acesso em 14 dez 2016]. Disponível em: <https://doi.org/10.1148/radiol.2016161584>

18 Mlakar J, Korva M, Tul N, Popović M, Poljšak-Prijatelj M, Mraz J, et al. Zika virus associated with microcephaly. N Engl J Med 2016;374:951–8.

19 Saad T, PennaeCosta AA, de Góes FV, de Freitas M, de Almeida JV, de Santa Ignêz LJ, et al. Neurological manifestations of congenital Zika virus infection. Childs Nerv Syst. 2017 Nov 10 Published online 2017 Nov 10. [acesso em 16 dez 2016]. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29127595>

20 Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Secretaria de Atenção à 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. Brasília: Ministério da Saúde, 2017.

21 Chimelli L, Hahn MD, Netto MB, Ramos RG, Dias M, Gray F. Dengue: neuropathological findings in 5 fatal cases from Brazil. *Clin Neuropathol* 1990; 9: 157–62.

22 Brazilian. Ministry of Health Surveillance and response protocol to the occurrence of microcephaly and/or central nervous system (CNS) abnormalities [in Portuguese] [acesso em 17 dez 2016]. Disponível em: <http://combateaedes.saude.gov.br/images/sala-de-situacao/Microcefalia-Protocolo-devigilancia-e-resposta-10mar2016-18h.pdf>

23 C Lage ML, Carvalho AL, Ventura PA, Taguchi TB, Fernandes AS, Pinho SF, et al. Clinical, Neuroimaging, and Neurophysiological Findings in Children with Microcephaly Related to Congenital Zika Virus Infection. *International journal of environmental research and public health* 2019;16(3), 309.

24 De Fatima Vasco Aragao, M.; van der Linden, V.; Brainer-Lima, A.M.; Coeli, R.R.; Rocha, M.A.; Sobral da Silva, P.; Durce Costa Gomes de Carvalho, M.; van der Linden, A.; Cesario de Holanda, A.; Valenca, M.M. Clinical features and neuroimaging (CT and MRI) findings in presumed Zika virus related congenital infection and microcephaly: Retrospective case series study. *BMJ* 2016, 353, i1901

25 Honein MA, Dawson A, Petersen EE, Jones AM, Lee EH, Yazdy AM, et al. Birth defects among fetuses and infants of US women with evidence of possible Zika virus infection during pregnancy. *JAMA* 2017, 317, 59–68.

26 Pessoa A, Van der Linden V, Yeargin-Allsopp M, Carvalho CG, Ribeiro EM, Van Naarden Braun K, et al Motor abnormalities and epilepsy in infants and children with evidence of congenital Zika virus infection. *Pediatrics* 2018, 141, 167–179.

27 World Health Organization. Zika situation report: neurological syndrome and congenital anomalies. 2016. [acesso em 14 dez 2016]. Disponível em: <http://www.who.int/iris/handle/10665/204348>

28 Oliveira-Szejnfeld PS, Levine D, Melo ASO, Amorim MMR, Tovar-Moll F et al. Congenital Brain Abnormalities and Zika Virus: What the Radiologist Can Expect to See Prenatally and Postnatally. *Radiology* 2016, 281:203–218. [acesso em 17 dez 2016]. Disponível em: <https://doi.org/10.1148/radiol.2016161584>.

29 Brunoni D, Blascovi-Assis SM, Osório A, Seabra AG, Amato CA, Teixeira MC, et al. Microcephaly and other Zika virus related events: the impact on children, families and health teams. *Ciênc. saúde coletiva* [Internet]. 2016 Out [citado 2019 Maio 09]; 21(10): 3297-3302 [acesso em 17 dez 2016]. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1413-81232016001003297&lng=pt