

Aspectos fisiopatológicos, fenótipo e neuroestimulação precoce nos pacientes portadores de microcefalia secundária ao Zika Virus



<https://doi.org/10.56238/interdiinnovationscrese-018>

Cícera Luana Cruz Tavares

Médica Residente do Ginecologia e Obstetrícia da Universidade Federal do Cariri (UFCA/FAMEDE);
Graduada pela Faculdade de Medicina Estacio/FMJ
Instituição: Universidade Federal do Cariri- UFCA/ FAMED
E-mail: Luana.smille@hotmail.com

Bruna Kerolayni Leite Cesário

Médica Residente do Ginecologia e Obstetrícia da Universidade Federal do Cariri (UFCA/FAMEDE);
Graduada pela Faculdade de Medicina Estacio/FMJ
Instituição: Universidade Federal do Cariri- UFCA/ FAMED
E-mail: brunakerolaynileite@gmail.com

Isabelly de Oliveira Pinheiro

Médica Endocrinologista pelo Hospital Universitário Walter Cantídio- Universidade Federal do Ceará (UFC) - RQE 1233
Medicina Interna pela Universidade Federal do Cariri- RQE 10760
Graduada pela Faculdade de Medicina Estacio de Juazeiro do Norte (FMJ)
Docente da Faculdade de Medicina Estacio de Juazeiro do Norte (FMJ)
Mestranda em Ciências da Saúde pela Universidade Federal do Cariri
Instituição: Universidade Federal do Cariri- UFCA/ FAMED
E- mail: isabellyop02@gmail.com

José Gilmar Sampaio Filho

Médico Obstetra e Ginecologista pelo Hospital das Clínicas - Universidade Federal de Pernambuco - RQE 4277
Área de atuação em Medicina Fetal pelo Hospital das Clínicas - Universidade Federal de Pernambuco - RQE 4278
Graduado pela Universidade Federal de Campina Grande (UFCG)
Preceptor do internato e residência médica da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Cariri
Instituição: Universidade Federal do Cariri
E-mail: gilsampaio@gmail.com

Camila Grangeiro Fernandes

Médica Ginecologista e Obstetra pela Universidade Federal do Ceará, Campus Barbalha
Graduada pela Faculdade de Medicina Estacio de Juazeiro do Norte (FMJ)
Docente da Faculdade de Medicina Estacio de Juazeiro do Norte (FMJ)
Instituição: Universidade Federal do Cariri- UFCA/ FAMED
E-mail: camilagrango5@hotmail.com

Allana Maria Garcia Sampaio Cruz

Médica Ginecologista e Obstetra pela Universidade Federal do Cariri - UFCA
Graduada pela Universidade Federal do Cariri - UFCA
Instituição: Universidade Federal do Cariri- UFCA/ FAMED
E-mail: allanamariagarcia@gmail.com

RESUMO

O vírus Zika (ZIKAV) trata-se de um flavivírus, causador de uma arbovirose de importância epidemiológica principalmente em países tropicais o que foi isolado pela primeira vez em 1947 a partir de um macaco na floresta Zika em Uganda e, posteriormente em humanos na Nigéria. No Brasil, em maio de 2015, foi identificada a infecção pelo ZIKAV, este expandiu-se pelas América e o que coincidiu com o aumento de complicações neurológicas como a microcefalia congênita e inúmeros casos de síndrome de Guillain-Barré, uma doença autoimune que pode causar paralisia flácida aguda, arreflexia e ascendente. Recentemente alguns relatos do Ministério da Saúde do Brasil mostraram que os casos de microcefalia congênita aumentaram entre os recém-nascidos da região nordeste do país, indicando uma provável associação com a infecção pelo ZIKAV na gestação. estudo apresentou como finalidade inquirir na literatura a patogênese da microcefalia causada pelo ZIKAV e apresentação do fenótipo dos recém – nascidos acometidos pela infecção pré-natal, prognóstico e resultados da neuroestimulação precoce desses recém-nascidos acometidos. foi elaborado a partir de uma revisão da literatura nas bases de dados eletrônicas BVS (Biblioteca Virtual em Saúde) e PubMed (Medline). A busca dos



artigos foi restringida entre 2009 e 2019. Foi elaborada uma estratégia de busca na língua portuguesa e inglesa para cada uma das bases de dados pesquisadas, utilizando os seguintes descritores da área da saúde: Zika vírus, microcephaly e pathogenesis. Os descritores estão de acordo com o Medical Subject Headings (MeSH) e Descritores em Ciências da Saúde (DeCS). Com base na revisão realizada, a infecção por ZIKAV durante a gravidez parece ser a causa de um padrão reconhecível de anomalias congênitas que é consistente e impar, embora haja muitos componentes similares em outras infecções congênitas há algumas características que a difere,

entre elas microcefalia grave com crânio parcialmente colapsado, córtex cerebral com calcificações subcorticais, cicatrização macular e mancha retiniana pigmentar, contraturas congênitas, e hipertonia precoce com sintomas de envolvimento extrapiramidal. A partir do fenótipo apresentado por essas crianças o tratamento determinado é individualizado sendo fundamental a neuroestimulação precoce para melhor espasticidade neuronal e possibilitar melhora da qualidade de vida desses recém-nascidos.

Palavras-chave: Zika vírus, Microcephaly e pathogenesis.

1 INTRODUÇÃO

O vírus Zika (ZIKAV) trata-se de um flavivírus, causador de uma arbovirose de importância epidemiológica principalmente em países tropicais o que foi isolado pela primeira vez em 1947 a partir de um macaco na floresta Zika em Uganda e, posteriormente em humanos na Nigéria (1,2). Documentada a primeira vez ocorreu nas Ilhas Yap na Micronésia em 2007, no entanto a maior delas foi registrada na Polinésia Francesa no período entre 2013 e 2014. O ZIKAV introduziu-se recentemente nas Américas e, sua transmissão tem sido identificada em vários estados brasileiros.(3,4,5)

O ZIKAV é transmitido para humanos na maioria das vezes através da picada dos mosquitos infectados, denominados *Aedes aegypti* e *Aedes albopictus*, outras formas de transmissão menos frequentes são sexual ou perinatal (6,7). A transmissão do ZIKAV através de transfusão de sangue ainda não ser relatada, porém é provável que ocorra relacionada a partir desta via. Alguns estudos relataram a infecção e proliferação do ZIKAV na barreira hematoencefálica, possibilitando a entrada do ZIKV no sistema nervoso central (SNC). (8,9)

Classicamente o quadro clínico assemelha-se ao da dengue e chikungunya, sendo manifestado por febre, cefaléia, artralgia de pequenas articulações como mãos e pés, mialgia e exantema maculopapular pruriginoso e conjuntivite não purulenta (6). Além disso, também tem sido observado edema periférico, dor retro-orbital e distúrbios gastrointestinais como náuseas e vômitos, e os sintomas duram aproximadamente uma semana. (10)

No Brasil, em maio de 2015, foi identificada a infecção pelo ZIKAV, este expandiu-se pelas América e o que coincidiu com o aumento de complicações neurológicas como a microcefalia congênita e inúmeros casos de síndrome de Guillain-Barré, uma doença autoimune que pode causar paralisia flácida aguda, arreflexia e ascendente. Recentemente alguns relatos do Ministério da Saúde do Brasil mostraram que os casos de microcefalia congênita aumentaram entre os recém-nascidos da



região nordeste do país, indicando uma provável associação com a infecção pelo ZIKAV na gestação (11). Até 2017, 10.039 casos haviam sido notificados como suspeitos, dos quais 2.106 confirmados para microcefalia, 3.091 permaneciam em investigação e 4.842 foram excluídos.(12)

Uma das malformações congênitas caracterizada pelo desenvolvimento inadequado do cérebro é a microcefalia que por definição é um perímetro cefálico menor que dois desvios padrão da normalidade para sexo e idade gestacional e pode acarretar problemas no seu desenvolvimento neuropsicomotor.(13, 14). É classificada em primária, quando detectada antes das 36 semanas gestacionais ou, em secundária, quando os casos ocorrem após o parto. (15). A depender da idade em que acontece o episódio podem ser vistas determinadas sequelas e quanto mais precoce a exposição, maior acometimento e maiores serão as anomalias no SNC. Esta doença está associada com a necrose, bloqueio de maturação e multiplicação de neurônios e como consequência há déficits corticais e defeitos proliferativos. Ela pode ocorrer como uma condição isolada ou pode estar associada a sinais e sintomas como convulsões, dificuldades de deglutição, alterações motoras e cognitivas que vão variar de acordo com o grau de acometimento cerebral e, em alguns casos, a visão e audição podem ser comprometidas. Constituem também causas da microcefalia síndromes genéticas, hipóxia-isquêmica cerebral fetal bem como outras infecções congênitas ou perinatais como ZIKAV, estas são as TORCHS (Toxoplasmose, Rubéola, Citomegalovirus, Herpes e Sífilis). (16, 17)

Atualmente não existe um protocolo de tratamento específico de combate a infecção causada pelo ZIKAV, apenas de prevenção a exposição. No entanto evidências atuais apontam uma relação causal entre a infecção pelo ZIKAV durante a gravidez e o aumento de casos de microcefalia, mas ainda são insuficientes os dados sobre a patogenia e os eventos aos quais o ZIKAV exerce seus efeitos no cérebro na infecção intra-útero. Desta forma o presente estudo apresentou como finalidade inquirir na literatura a patogênese da microcefalia causada pelo ZIKAV e apresentação do fenótipo dos recém-nascidos acometidos pela infecção pré-natal, prognóstico e resultados da neuroestimulação precoce desses recém-nascidos acometidos.

2 MATERIAIS E MÉTODOS

O trabalho foi elaborado a partir de uma revisão da literatura nas bases de dados eletrônicas BVS (Biblioteca Virtual em Saúde) e PubMed (Medline). A busca dos artigos foi restringida entre 2009 e 2019. Foi elaborada uma estratégia de busca na língua portuguesa e inglesa para cada uma das bases de dados pesquisadas, utilizando os seguintes descritores da área da saúde: Zika vírus, microcephaly e pathogenesis. Os descritores estão de acordo com o Medical Subject Headings (MeSH) e Descritores em Ciências da Saúde (DeCS).

Como critérios de inclusão utilizou-se utilizados seleção dos estudos que abordassem aspectos fisiopatológicos da microcefalia, fenótipo dos recém-nascidos e prognóstico e tratamento. Como



critérios de exclusão utilizou-se artigos apenas de epidemiologia, entrevistas e relatórios epidemiológicos.

Após a seleção dos artigos, os mesmos foram categorizados com relação ao periódico, ano de publicação, objetivos, metodologia empregada e resultados. Em seguida, realizou-se a análise dos resultados e a discussão dos mesmos com base na literatura.

3 RESULTADOS

A busca nas referidas bases de dados resultou em 110 artigos acerca do tema. A base de dados com maior número de publicações foi a Pubmed, na qual foram identificados 78 artigos. A base de dados da BVS contribuiu com 32 artigos. Após a análise dos títulos e resumos dos artigos, 68 estudos foram excluídos, de modo que, somente cinco estudos respeitaram os critérios pré-estabelecidos e foram incluídos nesta revisão. A síntese dos cinco artigos se encontra na tabela 1 abaixo.

Tabela 1. Síntese dos artigos incluídos na revisão.

Autor/ano	Periódico	Objetivo	Metodo/Amostra	Resultados
Nunes et al, 2016	J. Pediatr.	His study aimed to critically review the literature available regarding the Zika virus outbreak in Brazil and its possible association with microcephaly cases.	Literature review regarding different aspects of the Zika virus outbreak in Brazil, such as transmission, epidemiology, diagnostic criteria, and its possible association with the increase of microcephaly reports. The PubMed search using the key word “Zika virus” in February 2016 yielded 151 articles.	The development of diagnostic techniques that confirm a cause-effect association and studies regarding the physiopathology of the central nervous system impairment should be prioritized. It is also necessary to strictly define the criteria for the diagnosis of microcephaly to identify cases that should undergo an etiological investigation.
Vargas et al 2016.	Epidemiol. Serv. Saude	describe the first cases of microcephaly possibly related to Zika virus in live born babies reported in the Metropolitan Region of Recife, Pernambuco State, Brazil.	His was a descriptive case series study (cases reported between August 1st and October 31st 2015), using medical record data and data from a questionnaire answered by the mothers of the babies.	The majority of the cases bore the characteristics of congenital infection; the clinical condition of the majority of mothers suggested Zika virus infection during pregnancy.
Ghouzzi VEL et al, 2016	Cell Death and Disease	Explored the possible similarities between transcriptional		. In agreement with these observations, we report that ZIKV infection increases total P53



		<p>responses induced by ZIKV in human neural progenitors and those elicited by three different genetic mutations leading to severe forms of microcephaly in mice</p>		<p>levels and nuclear accumulation, as well as P53 Ser15 phosphorylation, correlated with genotoxic stress and apoptosis induction. Interestingly, increased P53 activation and apoptosis are induced not only in cells expressing high levels of viral antigens but also in cells showing low or undetectable levels of the same proteins.</p>
<p>Miranda HA et al, 2016</p>	<p>Ophthalmology.</p>	<p>To describe the ocular findings of 3 cases of suspected congenital Zika viral infection with microcephaly and maculopathy.</p>	<p>Observational report of macular findings.</p>	<p>Zika virus has been linked to microcephaly in children of mothers with a viral syndrome during the first trimester of pregnancy. Ocular findings previously described a pigmentary retinopathy and atrophy that now can be expanded to include torpedo maculopathy, vascular changes, and hemorrhagic retinopathy. Ophthalmologic screening guidelines need to be defined to determine which children would benefit from newborn screening in affected regions.</p>
<p>Moore CA et al, 2017</p>	<p>JAMA Pediatr.</p>	<p>To inform pediatric healthcare providers who may be called upon to evaluate and manage affected infants and children, we review the most recent evidence to better characterize</p>	<p>We reviewed published reports of congenital anomalies occurring in fetuses or infants with presumed or laboratory-confirmed intrauterine Zika virus infection. Congenital anomalies were considered in the context of the presumed pathogenetic mechanism related to</p>	<p>Although the full spectrum of adverse reproductive outcomes caused by Zika virus infection is not yet determined, a distinctive phenotype-the congenital Zika syndrome-has emerged. Recognition of this</p>

Interdisciplinarity and Innovation in Scientific Research

Aspectos fisiopatológicos, fenótipo e neuroestimulação precoce nos pacientes portadores de microcefalia secundária ao Zika Virus



		congenital Zika syndrome.	the neurotropic properties of the virus.	phenotype by clinicians for infants and children can help ensure appropriate etiologic evaluation and comprehensive clinical investigation to define the range of anomalies in an affected infant as well as determine essential follow-up and ongoing care.
--	--	---------------------------	--	--

4 DISCUSSÃO

O ZIKAV apresenta como importante complicação o seu neurotropismo, em especial a microcefalia. Esta têm sido relacionadas à infecção pré-natal pelo ZIKAV e o seu poder de infectividade inclui todo o período gestacional incluindo o periparto (18, 19). O Brasil foi o primeiro país a identificar uma possível relação entre a infecção pelo ZIKAV na gestação e a ocorrência em recém-nascidos com microcefalia, e os primeiros casos documentados partiram da região do Pernambuco e subsequentemente em todo o Nordeste brasileiro a partir da segunda metade de 2015. Um fato relevante nos estudos retrospectivos é que as mães em sua maioria, apresentaram sintomas relacionados a infecção pelo ZIKAV durante o período gestacional como febre de até 38,5°, eritema maculopapular pruriginoso, conjuntivite não purulenta

levando os pesquisadores a sugerirem a possibilidade de transmissão do ZIKV de mãe para filho acarretando distúrbios neurológicos (20, 21). Uma das medidas adotadas e indicadas pelo Ministério da Saúde no protocolo de atendimento dos casos de microcefalia no Brasil foi o teste para ZIKAV com RT-PCR a serem coletados no sangue e urina da gestante para rastreamento da infecção em gestantes com mais de 5 dias com febre e rash cutâneo (29).

Um dado relevante é que durante o surto de infecção na região nordeste do Brasil, através de uma amniocentese o ZIKAV foi identificado no líquido amniótico de duas gestantes comprovando que o vírus pode atravessar barreira placentária e causar infecção no feto em desenvolvimento. O exame de rastreamento durante o pré-natal é o USG morfológico a partir da 20ª semana de gestação, e como aspecto sugestivo de infecção intra-uterina apresentam calcificações cerebrais em regiões parenquimatosas, periventriculares e áreas do tálamo e gânglios basais, agenesia de corpo caloso, alterações de fossa posterior e ventrículo megaligálico acompanhadas de atrofia cerebral culminando em desproporção crânio-facial importante (3, 22, 23)

A infecção pode ocorrer durante todo o período gestacional e em pesquisas atuais revelam que há bloqueio de maturação e migração de neurônios corticais, consequentemente se a infecção ocorrer



mais precocemente, ou seja no período da embriogênese em que estruturas importantes ainda estão em formação há maior acometimento estrutural e por conseguinte funcional do feto. A patologia cerebral dos recém-nascidos acometidos pela infecção do ZIKAV assemelha-se muito à neuropatologia associada ao citomegalovírus, porém a diferença mais notável é a distribuição de calcificações intracranianas, em que nas infecções pelo ZIKAV são tipicamente subcorticais e periventriculares em CMV (24). Tais calcificações são provavelmente distróficas e relacionadas à morte celular por ativação da proteína P53 causando necrose, apoptose ou ambos (25, 26, 27).

Outra característica é a anomalia ocular estrutural como cataratas, calcificações intra-oculares e chama a atenção em especial a atrofia coriorretiniana, manchas pigmentares focais da retina e atrofia anomalias do nervo óptico não evidenciadas em outra infecção congênita viral. A patogênese das lesões oculares ainda é desconhecida, há um possível dano celular direto pelo ZIKAV bem como por sequelas inflamatórias (42). A coriorretinite ativa, um possível predecessor da atrofia coriorretiniana (28, 29, 30-35). As lesões retinianas incluindo atrofia coriorretiniana bem definida e pigmentação macroscópica, geralmente afetando a região macular, são exclusivos da infecção pelo ZIKAV (32).

Fatores neurogênicos que afetam o trato corticoespinal, neurônios motores ou suas interações podem causar anormalidades motoras fetais, levando à diminuição dos movimentos e contraturas envolvendo uma ou mais articulações fetais, denominada artrogripose múltipla congênita.(36, 42). Como consequência há contraturas articulares, mas esse mecanismo não é bem esclarecido, estudos de caso e séries de caso mostram que há presença de pé torto, luxação congênita bilateral de quadril, luxação parcial ou total de joelhos (30, 37 e 38).

Sobre o prognóstico dessas crianças há poucos resultados médicos na literatura, sabe-se que o desenvolvimento é gravemente comprometido. Três bebês nascidos após o surto de ZIKAV na Polinésia Francesa e presumivelmente infectados no útero tiveram sequelas neurológicas graves, incluindo deficiências motoras e cognitivas, convulsões e dificuldade de deglutição que levam ao fracasso em prosperar; um lactente apresentou perda severa da visão e suspeitou de deficiência auditiva (36). Perda auditiva neurosensorial profunda foi relatada em uma criança com achados de imagem cerebral característicos e LCR positiva para ZIKAV IgM, (37) e perda auditiva neurosensorial documentada em 4/69 lactentes com microcefalia e evidência laboratorial de infecção congênita por ZIKAV (38). O exame dos lactentes afetados mostrou hipertonía e espasticidade, irritabilidade manifestada por choro excessivo, disfagia e, menos frequentemente, hipotonia.^{35,36} Atividade anormal no eletroencefalograma foi observada em 48% dos lactentes com infecção congênita congênita por ZIKAV e 52% apresentaram descargas focais ou multifocais.³⁶ Além disso, tremores e posturas consistentes com disfunções extrapiramidais foram relatadas (39,40-42).



5 CONCLUSÃO

Com base na revisão realizada, a infecção por ZIKAV durante a gravidez parece ser a causa de um padrão reconhecível de anomalias congênitas que é consistente e impar, embora haja muitos componentes similares em outras infecções congênitas há algumas características que a difere, entre elas microcefalia grave com crânio parcialmente colapsado, córtex cerebral com calcificações subcorticais, cicatrização macular e mancha retiniana pigmentar, contraturas congênitas, e hipertonia precoce com sintomas de envolvimento extrapiramidal. A partir do fenótipo apresentado por essas crianças o tratamento determinado é individualizado sendo fundamental a neuroestimulação precoce para melhor espasticidade neuronal e possibilitar melhora da qualidade de vida desses recém-nascidos.



REFERÊNCIAS

- Pinto Junior VL, Luz K, Parreira R, Ferrinho P. Vírus Zika: Revisão para clínicos. *Acta Med Port.* 2015; 28 (6):760-65.
- Musso D, Nhan T, Robin E, Roche C, Bierlaire D, Zisou K, et al. Potential for Zika virus transmission through blood transfusion demonstrated during an outbreak in French Polynesia, November 2013 to February 2014. *Euro Surveill.* 2014;19(14):1-3.
- Calvet G, Aguiar RS, Melo ASO, Sampaio SA, de Filippis I, Fabri A, et al. Detection and sequencing of Zika virus from amniotic fluid of fetuses with microcephaly in Brazil: a case study. *Lancet Infect Dis.* 2016;16(6):653-60.
- Mlakar J, Korva M, Tul N, Popovic M, Poljsak-Prijatelj M, Mraz J, et al. Zika virus associated with microcephaly. *N Engl J Med.* 2016;374:951-58.
- Cunha MS, Esposito DLA, Rocco IM, Maeda AY, Vasami FGS, Nogueira JS, et al. First complete genome sequence of Zika virus (flaviviridae, flavivirus) from an autochthonous transmission in Brazil. *Genome Announc.* 2016; 4 (2): e00032-16.
- Chen HL, Tang RB. Why Zika virus infection has become a public health concern? *J Chin Med Assoc.* 2016; 79(4):174-78.
- Petersen E, Wilson ME, Touch S, McCloskey B, Mwaba P, Bates M, et al. Rapid spread of Zika virus in the Americas – implications for public health preparedness for mass gatherings at the 2016 Brazil Olympic Games. *Int J Infect Dis.* 2016;44:11-5.
- Petersen LR, Jamieson DJ, Powers AM, Honein MA. Zika virus. *N Engl J Med.* 2016; 374: 1552-63.
- Nunes ML, Carlini CR, Marinowic D, Neto FK, Fiori HH, Scotta MC, et al. Microcephaly and Zika virus: a clinical and epidemiological analysis of the current outbreak in Brazil. *J Pediatr.* 2016; 92(3): 230-40.
- Basarab M, Bowman C, Aarons E, Cropley I. Zika virus. *BMJ.* 2016; 352: i1049.
- Cauchemez S, Besnard M, Bompard P, Dub T, Guillemette-Artur P, Eyrolle-Guignot D, et al. Association between Zika virus and microcephaly in French Polynesia, 2013-2015: a retrospective study. *Lancet.* 2016;387:2125-32.
- Brazil - Ministério da Saúde. Centro de Operações de Emergência em saúde pública sobre microcefalias. Informe epidemiológico nº50 – Semana Epidemiológica (SE) 43/ 2016 (23/10/2016 a 29/10/2016). Monitoramento dos casos de microcefalia no Brasil. Brasília: Ministério da Saúde; 2016.
- Vargas A, Saad E, Dimech GS, Santos RH, Sivini MAVC, Albuquerque LC, et al. Características de los primeros casos de microcefalia , posiblemente relacionadas con el virus Zika reportados em la Región Metropolitana de Recife. *Epidemiol Serv Saúde.* 2016;25(4):691-700.
- Ashwal S, Michelson D, Plawner L, Dobyns WB. Practice parameter: evaluation of the child with microcephaly (an evidence – based review). *Neurology.* 2009; 73(11):887-97.
- Anaya JM, Ramirez-Santana C, Salgado-Castaneda I, Chang C, Ansari A, Gershwin ME. Zika virus and neurologic autoimmunity: the putative role of gangliosides. *BMC Med.*



2016; 14(1):1-3.

Gilmore EC, Walsh CA. Genetic causes of microcephaly and lessons for neuronal development. *Wires Dev Biol.* 2013; 2:462-78.

Garcez PP, Loiola EC, da Costa RM, Higa LM, Trindade P, Delvecchio R, et al. Zika virus impairs growth in human neurospheres and brain organoids. *Science.* 2016; 352:816-18.

Liang Q, Luo Z, Zeng J, Chen W, Foo SS, Lee SS, et al. Zika virus NS4A and NS4B proteins deregulate Akt-Mtor signaling in human fetal neural stem cells to inhibit neurogenesis and induce autophagy. *Cell Stem Cell.* 2016; 19(5):663-71.

Rasmussen SA, Jamieson DJ, Honein MA, Petersen LR. Zika virus and birth defects – reviewing the evidence for causality. *N Engl J Med.* 2016; 374(20):1981-87.

De Carvalho NS, De Carvalho BF, Fugaça CA, Dóris B, Biscaia ES. Zika virus infection during pregnancy and microcephaly occurrence: a review of literature and Brazilian data. *Braz J Infect Dis.* 2016; 20(3):282-89.

Vasconcelos PFC, De Oliveira CS. Microcephaly and Zika virus. *J Pediatr (Rio J).* 2016; 92(2):103-05.

Mawson AR. Pathogenesis of Zika virus – associated embryopathy. *BioRes Open Access.* 2016; 5(1):171-76.

Schuler-Faccini L, Ribeiro EM, Feitosa IML, Horovitz DDG, Cavalcanti DP, Pessoa A, et al. Possível associação entre a infecção pelo vírus zika e a microcefalia – Brasil, 2015. *Weekly.* 2016; 65(3):1-4

Averill LW, Kandula VV, Akyol Y, Epelman M. Fetal brain magnetic resonance imaging findings in congenital cytomegalovirus infection with postnatal imaging correlation. *Semin Ultrasound CT MR.* 2015; 36(6):476–486. [PubMed: 26614131]

Ghouzzi VEL, Bianchi FT, Molineris I, Mounce BC, Berto GE, Rak M, et al. ZIKA vírus elicits P53 activation and genotoxic stress in human neural progenitors similar to mutations involved in severe forms of genetic microcephaly and P53. *Cell Death Dis.* 2016; 7(10): e2440.

Breuss M, Fritz T, Gstrein T, Chan K, Ushakova L, Yu N, et al. Mutations in the murine homologue of TUBB5 cause microcephaly by perturbing cell cycle progression and inducing p53-associated apoptosis. *Development.* 2016; 143:1126-33.

Marjanovic M, Sánchez-Huertas C, Terré B, Gómez R, Scheel JF, Pacheco S, et al. CEP63 deficiency promotes p53-dependent microcephaly and reveals a role for the centrosome in meiotic recombination. *Nat Commun.* 2015; 6(7676):1-14.

Paula Freitas B, Oliveira Dias JR, Prazeres J, et al. Ocular findings in infants with microcephaly associated with presumed Zika virus congenital infection in Salvador, Brazil. *JAMA Ophthalmol.* 2016 Feb 9. [Epub ahead of print].

Miranda HA 2nd, Costa MC, Frazao MA, Simao N, Franchischini S, Moshfeghi DM. Expanded spectrum of congenital ocular findings in microcephaly with presumed Zika infection. *Ophthalmology.* 2016; 123(8):1788–1794. [PubMed: 27236271]



Schuler-Faccini L, Ribeiro EM, Feitosa IM, et al. Possible association between Zika virus infection and microcephaly — Brazil, 2015. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2016; 65(3):59–62. [PubMed: 26820244]

Van der Linden V, Filho EL, Lins OG, et al. Congenital Zika syndrome with arthrogryposis: retrospective case series study. *BMJ.* 2016; 354:i3899.doi: 10.1136/bmj.i3899 [PubMed: 27509902]

Ventura CV, Maia M, Travassos SB, et al. Risk factors associated with the ophthalmoscopic findings identified in infants with presumed Zika virus congenital infection. *JAMA Ophthalmol.* 2016; 134(8):912–918. [PubMed: 27228275]

Ventura CV, Maia M, Ventura BV, et al. Ophthalmological findings in infants with microcephaly and presumable intra-uterus Zika virus infection. *Arq Bras Oftalmol.* 2016; 79(1):1–3. [PubMed: 26840156]

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 Mar 4. [Epub ahead of print].

Valentine G, Marquez L, Pammi M. Zika virus-associated microcephaly and eye lesions in the newborn. *J Pediatric Infect Dis Soc.* 2016; 5(3):323–328. [PubMed: 27405738]

Kowalczyk B, Felus J. Arthrogryposis: an update on clinical aspects, etiology, and treatment strategies. *Arch Med Sci.* 2016; 12(1):10–24. [PubMed: 26925114]

Garcez PP, Loiola EC, Madeiro da Costa R, et al. Zika virus impairs growth in human neurospheres and brain organoids. *Science.* 2016

Ventura CV, Maia M, Bravo-Filho V, Gois AL, Belfort R Jr. Zika virus in Brazil and macular atrophy in a child with microcephaly. *Lancet.* 2016a; 387(10015):228.

Schuler-Faccini L, Ribeiro EM, Feitosa IM, et al. Possible association between Zika virus infection and microcephaly — Brazil, 2015. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2016; 65(3):59–62. [PubMed: 26820244]

Besnard M, Eyrolle-Guignot D, Guillemette-Artur P, 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)

Leal MC, Muniz LF, Neto SS, Linden V, Ramos RC. Sensorineural hearing loss in a case of congenital Zika virus. *Braz J Otorhinolaryngol.* 2016 Jun 30. [Epub ahead of print].

Leal MC, Muniz LF, Ferreira TS, 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; 65(34):917–919. [PubMed: 27585248]

Culjat M, Darling SE, Nerurkar VR, et al. Clinical and imaging findings in an infant with Zika embryopathy. *Clin Infect Dis.* 2016; 63(6):805–811. [PubMed: 27193747]

Schuler-Faccini L, Ribeiro EM, Feitosa IM, et al. Possible association between Zika virus infection and microcephaly — Brazil, 2015. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2016; 65(3):59–62. [PubMed: 26820244]



Silva AAM, Ganz JSS, Sousa PS, et al. Early growth and neurologic outcomes of infants with probable congenital Zika virus syndrome. *Emerg Infect Disease*. 2016 Nov. [Aug 25]. doi: 10.3201/eid2211.160956

Moore CA, Staples JE, Dobyns WB, Pessoa A, Ventura CV, Fonseca EB, Ribeiro EM, Ventura LO, Neto NN, Arena JF, Rasmussen SA 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.