

FATORES QUE INFLUENCIAM FORMAS MAIS GRAVES DE MICROCEFALIA POR ZIKA VÍRUS QUANDO COMPARADO À SÍNDROME DA RUBÉOLA CONGÊNITA

*Michele de Jesus Santana**
*Évelin Santos Oliveira***

* Graduada em Ciências Biológicas pelo Centro Universitário Jorge Amado (UNIJORGE).

** Bióloga/Imunologista. Docente do Centro Universitário Jorge Amado (UNIJORGE). Email: evelinsoliveira@yahoo.com.br

RESUMO: A microcefalia é uma condição neurológica onde o perímetro cefálico das crianças acometidas são menores do que os padrões estipulados pelo Ministério da Saúde. Esta anomalia está associada a diversos fatores como: infecções congênicas, fatores genéticos, exposição a substâncias químicas, consumo de bebidas alcoólicas durante a gravidez. Infecções causadas pelo Zika vírus e pela Rubéola podem ocasionar a microcefalia e por isso é importante identificar os fatores que influenciam as formas mais graves de microcefalia por Zika vírus quando comparado a síndrome da rubéola congênita. O estudo é uma revisão baseada na literatura, onde foi utilizado as bases de dados: EBSCO, Pubmed, Scielo, Medline e Lilacs e sites governamentais como, Ministério da Saúde e Fiocruz. Com artigos selecionados entre 1995 a 2017. Foram utilizados 26 artigos e 5 protocolos de saúde que demonstraram as características morfofisiológicas da microcefalia por Zika vírus e Rubéola. Destaca-se que a maioria dos casos de microcefalia por Zika vírus apresentam calcificações cerebrais e autores associam esta disfunção com a presença de lisencefalia e ventriculomegalia. Nos casos de microcefalia por rubéola, a anomalia cardíaca é o distúrbio mais frequente. Os fatores que contribuem para as formas mais graves de microcefalia nos casos de rubéola é o início do período gestacional. Nos casos de microcefalia por Zika vírus, a quantidade de vírus que estão no organismo e a influência do genótipo materno e o sistema imune da mesma, irão influenciar nas formas mais graves de microcefalia.

Palavras-chave: Microcefalia; Zika vírus; Rubéola congênita.

ABSTRACT: Microcephaly is a neurological condition where the cephalic perimeter of the affected children is lower than the standards set by the Ministry of Health. This anomaly is associated with several factors such as: congenital infections, genetic factors, exposure to chemical substances, consumption of alcoholic beverages during the pregnancy. Infections caused by Zika virus and Rubella can cause microcephaly and so it is important to identify the factors that influence the most severe forms of microcephaly by Zika virus when compared to congenital rubella syndrome. The study is a review based on the literature, where databases were used: EBSCO,

Pubmed, Scielo, Medline and Lilacs and government sites like, Ministry of Health and Fiocruz. With articles selected between 1995 and 2017. Twenty-six articles and five health protocols were used to demonstrate the morphophysiological characteristics of microcephaly by Zika virus and Rubella. It is noteworthy that most cases of microcephaly by Zika virus present cerebral calcifications and authors associate this dysfunction with the presence of lysencephaly and ventriculomegaly. In cases of rubella microcephaly, cardiac anomaly is the most frequent disorder. The factors that contribute to the more severe forms of microcephaly in cases of rubella are the onset of the gestational period. In cases of Zika virus microcephaly, the amount of virus that is in the body and the influence of the maternal genotype and its immune system will influence the more severe forms of microcephaly.

Keywords: Microcephaly; Zika virus; rubella.

INTRODUÇÃO

A microcefalia é uma anomalia congênita que leva a alterações estruturais ou funcionais do cérebro ou ser secundária a causas diversas, sem acarretar alterações motoras ou mentais. Em alguns casos, o perímetro cefálico abaixo da média pode ser normal, como por exemplo, proveniente de características de origem familiar. Porém, a maioria dos casos de microcefalia estão associados a modificações motoras e cognitivas que são diferenciadas conforme ao grau de acometimento cerebral (NUNES et al., 2016; RUBIN et al., 2016). O Ministério da Saúde adota como parâmetro para medir o perímetro cefálico e identificar casos suspeitos de bebês com microcefalia $\leq 31,9$ cm para meninos e $\leq 31,5$ para meninas (BRASIL, 2018).

As microcefalias têm diversas origens e são multifatoriais, acometidas por causas genéticas, infecções perinatais, exposição a substâncias químicas, consumo de bebida alcoólica, dentre outros. Um exemplo de infecção congênita é a Síndrome da Rubéola Congênita (SRC). Tal infecção pode causar a microcefalia e ser acompanhada de epilepsia, paralisia cerebral, retardo no desenvolvimento cognitivo, motor e fala, além de problemas de visão e audição (BRASIL, 2016). Compreende-se como infecções congênitas aquelas que são adquiridas pelo recém-nascido, no período intrauterino, com transmissão por via transplacentária, após a mãe ter sido infectada por algum patógeno durante a gestação (PEREIRA, et al. 2015).

No final de 2015, o Brasil começou a enfrentar um surto de microcefalia. Com o aumento de casos registrados, elevou-se o número de pesquisas que comprovassem a origem da doença, embora observado que meses anteriores sucedeu uma grande epidemia de febre do Zika por todo Brasil (COFFITO, 2016). A partir daí os estudos com a descrição dos primeiros casos de febre pelo vírus

Zika se intensificaram, principalmente os casos investigados em municípios da região Nordeste (FANTINATO et al., 2016).

Alguns estudos retratam a associação do vírus com a microcefalia demonstrando as características intrínsecas do vírus e avaliam quais fatores influenciam nas formas mais graves de microcefalia por Zika vírus em recém-nascidos sendo importante comparar microcefalia oriunda de outras causas como por exemplo, pela infecção por rubéola (DEVAKUMAR et al., 2018; VICTORA et al., 2016). A rubéola é uma doença contagiosa transmitida pelo vírus do gênero Rubivirus da família Togaviridae a qual apresenta importância epidemiológica pela ocorrência da Síndrome da Rubéola Congênita que atinge fetos e recém-nascidos de mães com infecção durante o período da gestação (BRASIL, 2018). A partir daí, questiona-se: Quais os fatores influenciam as formas mais graves de microcefalia por Zika vírus quando comparado a síndrome da rubéola congênita? Com o objetivo de analisar os fatores que provocam as formas mais graves de microcefalia, mais especificamente: Comparar a microcefalia causada por Zika vírus em relação a síndrome da rubéola congênita; compreender a patogênese da microcefalia causada por ambos e analisar os fatores que contribuem os mecanismos de ação dos vírus.

METODOLOGIA

O levantamento de dados foi realizado nas seguintes bases de dados: EBSCO, Pubmed, Scientific Electronic Library Online (Scielo), Medline e Lilacs e sites governamentais como, Ministério da Saúde e Fiocruz. Foram utilizados como critérios de inclusão artigos datados entre os anos de 1995 a 2017, bem como, artigos de língua portuguesa e inglesa que destacam a microcefalia por Zika vírus e a síndrome da rubéola congênita. No entanto, os critérios de exclusão foram artigos que destacaram apenas a microcefalia sem nenhuma associação a estes agentes etiológicos, bem como, relacionada a fatores genéticos, ambientais, químicos ou doenças inerentes ao agente etiológico sem a correlação a microcefalia. Para a realização desta revisão de literatura destacam-se os seguintes descritores: Microcefalia por Zika vírus, Protocolo de Microcefalia, Microcefalia ou Rubéola, Protocolo de Zika vírus, Rubéola Congênita, Microcefaly and Rubeola, Microcefaly e suas associações.

RESULTADOS

Para esta revisão de literatura foram selecionados 55 artigos e 17 protocolos de saúde que apresentavam um potencial de elegibilidade para serem incluídas nesta revisão. Porém, foram excluídos 29 artigos e 12 protocolos de saúde que impossibilitou na resposta da questão norteadora, dentre estes: 10 artigos abordavam apenas a suspeita da microcefalia por Zika vírus, 19 artigos não

FATORES QUE INFLUENCIAM FORMAS MAIS GRAVES DE MICROCEFALIA POR ZIKA VÍRUS...

retratavam as características morfofisiológicas da microcefalia por Zika e pela Rubéola Congênita, 5 protocolos de saúde, destacavam a patogenia por diversos agentes etiológicos e 6 protocolos de saúde inerentes a patologia e os agentes etiológicos em questão não especificaram as alterações morfofisiológicas da microcefalia por Zika e rubéola.

Após análises e exclusões foram utilizados 26 artigos e 5 protocolos de saúde que demonstraram as características morfofisiológicas da microcefalia por Zika vírus e rubéola. Dezenove artigos e 3 protocolos de saúde, foram específicos para a patogenia por Zika vírus. Sete artigos e 2 protocolos de saúde foram referentes a rubéola congênita correlacionada a microcefalia.

As características morfofisiológicas mais apresentadas em casos de microcefalia observadas em estudos sobre infecções causadas por rubéola foram respectivamente: Anomalia cardíaca, catarata e surdez (FIGURA 1). Nos casos referentes ao Zika vírus, os mais citados foram calcificações cerebrais, atrofia macular (FIGURA 2).

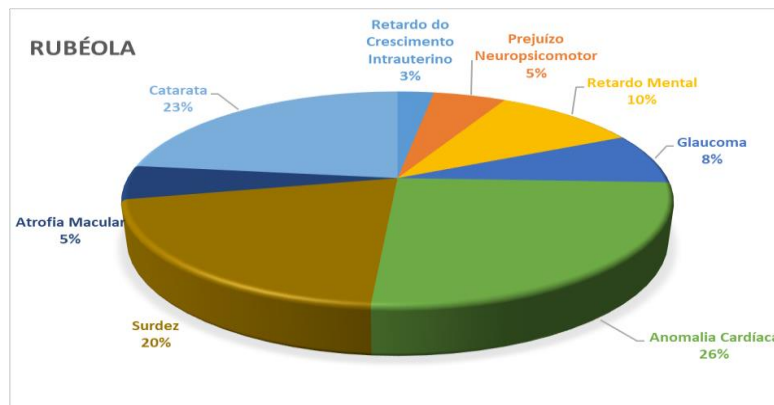


Figura 1: Características morfofisiológicas da microcefalia por Rubéola Congênita a partir de análises da literatura no período de 1995 a 2017.

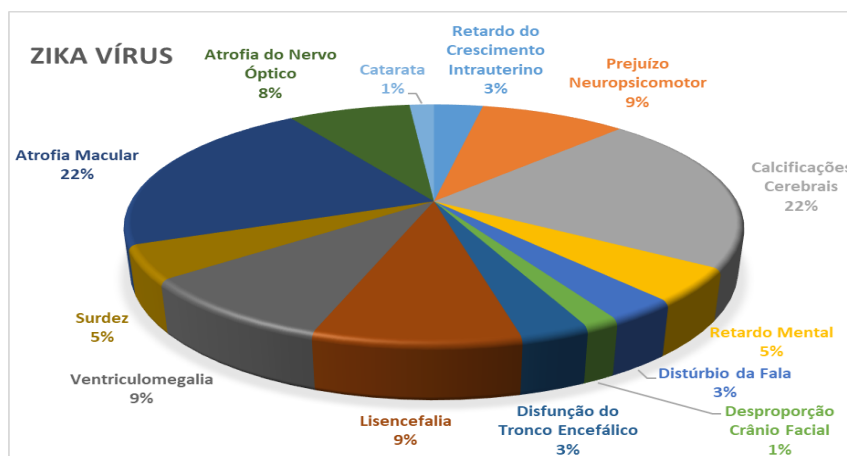


Figura 2: características morfofisiológicas da microcefalia por zika vírus a partir de análises da literatura no período de 1995 a 2017.

Para compor as análises das características morfofisiológicas dos casos de microcefalia por ambas infecções foram utilizados estudos de diversos grupos de pesquisas: SÁ et al., 2017; CALVET et al., 2016; CANOSSA, 2017; CUGOLA et al., 2016; DEBEI et al., 2016; FACCINI et al., 2016; LIUZZ, 2016; MLAKAR et al., 2016; menezes et al., 2016; MORENS, 2016; NUNES et al., 2016; OLIVEIRA et al., 2016; PALETTI et al., 2016; PAPLOSKI et al., 2016; RUBIN et al., 2016; SALGE et al., 2016; VARGAS et al., 2016; VICTORIA et al., 2016; BROWN, 2015; MORAES et al., 2009; COSTA et al., 2003; FERRAZ et al., 2003; CÓSER et al., 1996, além dos protocolos do Ministério da Saúde.

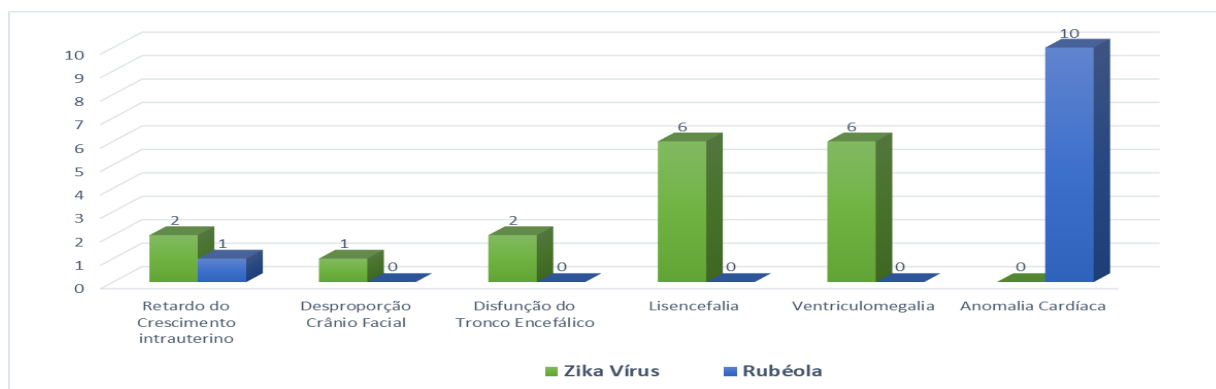


Figura 3: Distúrbios fisiológicos e anatômicos oriunda da microcefalia por Zika vírus comparando-se a rubéola a partir de análises de artigos e protocolos de saúde no período de 1995 a 2017.

Os distúrbios fisiológicos e anatômicos mais observados nos casos de microcefalia causada pelo Zika vírus foram os casos que se destacaram com a presença de lisencefalia e ventriculomegalia, porém nos casos de rubéola tais características são inexistentes, incluindo ainda transtornos como a desproporção crânio facial e disfunção do tronco encefálico (FIGURA 3). A disfunção fisiológica “anomalia cardíaca”, destacou-se na microcefalia correlacionada com a rubéola congênita (26% dos casos analisados) (FIGURA 3). Porém, esta característica não foi encontrada em estudos relacionados a patogenia causada pela infecção por Zika vírus (FIGURA 2).

Observou-se que a microcefalia oriunda de infecção por rubéola tem-se destacado por características que envolvem alterações visuais e auditivas, caracterizando um elevado índice de crianças acometidas com surdez, glaucoma e catarata (FIGURA 4). Entre estes, a catarata e a surdez

FATORES QUE INFLUENCIAM FORMAS MAIS GRAVES DE MICROCEFALIA POR ZIKA VÍRUS...

apresentam um elevado percentual de acometidos que equivalem a 23% e 20% respectivamente (FIGURA 1). Os valores destas alterações morfofisiológicas causadas por Zika vírus são expressos com 1% de casos que envolvem a catarata, 3% distúrbio na fala e 5% surdez (FIGURA 2). Importante ressaltar que não foram encontrados relatos de alterações morfofisiológicas na fala em casos de rubéola (FIGURA 4).

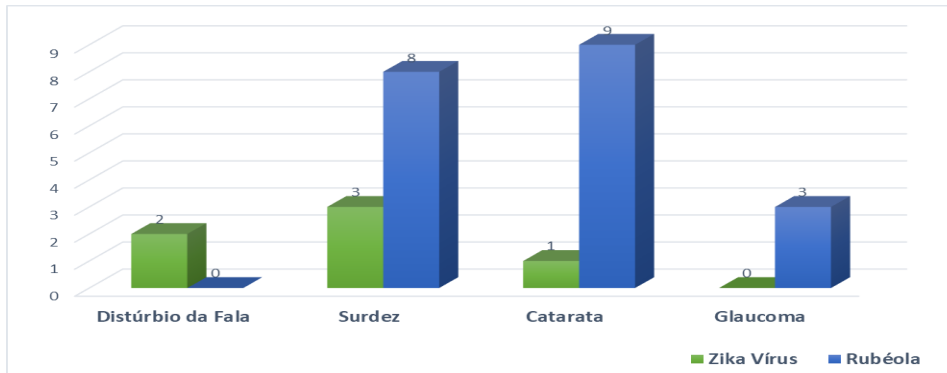


Figura 4: alterações morfofisiológicas visuais, auditivas e da fala oriundas da microcefalia por zika vírus comparando-se com a rubéola congênita a partir de artigos e protocolos de saúde no período entre 1995 a 2017.

As alterações neurológicas vinculadas a microcefalia por Zika vírus apresentam-se em maior frequência do que na infecção por rubéola congênita. É importante destacar que calcificações cerebrais (22%), atrofia macular (22%) e prejuízo neuropsicomotor (9%) acometem crianças com microcefalia por Zika vírus em maior proporção (FIGURA 5). Já as alterações neurológicas associadas a rubéola foram observadas no retardo mental (10%) e na atrofia macular (5%) (FIGURA 5).

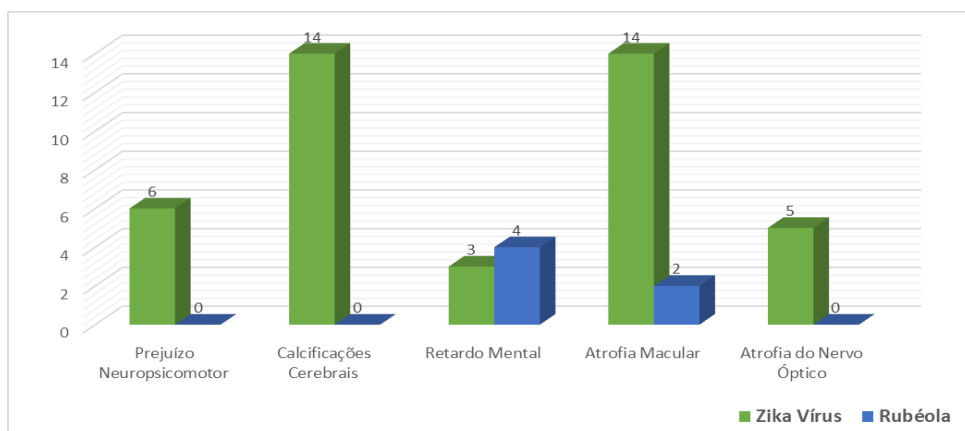


Figura 5: Alterações Neurológicas oriunda da microcefalia por Zika vírus comparado a Rubéola Congênita a partir de análises de artigos e protocolos de saúde no período entre 1995 a 2017.

Os fatores que contribuem para o mecanismo de ação do vírus da rubéola é o período gestacional, pois a ação do vírus no primeiro trimestre de gestação pode acarretar em maior acometimento cerebral. Contudo, as complicações neurológicas provocadas pelo Zika vírus dependerão de diversos fatores como: Quantidade de vírus que estão no organismo e a resposta do mesmo (relação dose-resposta), influência do genótipo materno-fetal e período gestacional.

DISCUSSÃO

De acordo com estudos, os casos de microcefalia no Brasil, tem sido proveniente de uma mutação da cepa de linhagem asiática (CUGOLA,2016). O Zika vírus brasileiro (ZIKVBR) é dito como a estirpe que apresenta maior complexidade em termos de agressividade em contato com células neurais.

Um estudo utilizando células cerebrais oriundas de células tronco extraído de dente de leite de crianças saudáveis demonstrou que os vírus da cepa africana e brasileira tem o potencial invasivo de células progenitoras neurais, porém, as células infectadas pelo ZIKVBR, causou maior dano nas células neurais quando comparado a cepa africana (ZORZETTO, 2016). Esses dados podem explicar as alterações neurológicas mais frequentes após infecção pelo Zika vírus em bebês quando comparados aos casos de microcefalia associada a rubéola congênita.

Segundo Moraes (2009), a ocorrência de malformações congênitas por rubéola varia conforme o momento da infecção materna com risco aumentado nas primeiras oito semanas de gestação e apresentando consequências como aborto espontâneo, natimorto, parto prematuro, malformações múltiplas e microcefalia grave. Na 12^a semana de gravidez são especificados os distúrbios fisiológicos como surdez, deficiências visuais e anomalias cardíacas congênitas, sem necessariamente a presença de microcefalia. Os estudos apresentados mostraram maior frequência de alterações visuais e auditivas na rubéola.

Para Pedreira (2009), o risco de acometimento cerebral não é limitado apenas na presença da malformação congênita, ou seja, na presença da microcefalia, e sim, na possibilidade do recém-nascido apresentar qualquer tipo de defeito, sendo eles, estruturais como a catarata, anomalia cardíaca ou funcionais, como retardo mental, surdez etc.

Nos casos de microcefalia por Zika vírus, a gravidade e as complicações da infecção pelo vírus na gestação é conforme a associação de diversos fatores, tais como: período gestacional, relação dose-resposta e o genótipo materno-fetal. Debei (2016) aponta que gestantes podem ser afetadas pelo ZIKV em todos os trimestres de gestação, pois, não há evidências que sugerem que sintomas mais graves da patologia são mais suscetíveis durante o início da gestação.

Porém, um estudo recente com camundongos no Laboratório Nacional de Biologia em Campinas, revelou que o ZIKV produz anomalias congênitas graves quando as gestantes estão na segunda a quinta semana de gestação. O resultado deste estudo demonstrou que fêmeas de camundongo que foram contaminadas cinco dias após a fecundação obtiveram diversos problemas em seu desenvolvimento como: fechamento incompleto do tubo neural, hidrocefalia, atraso no crescimento do embrião, além de outras malformações severas. O autor retrata que, a “hidrocefalia nos camundongos é uma indicação que em seres humanos, vai haver a microcefalia severa” (XAVIER-NETO, 2017).

Segundo Zorzetto (2016), as deformações causadas pelo Zika vírus nos modelos experimentais das neuroesferas ou dos minicérebros, demonstraram que, quanto maior a quantidade de vírus no sistema nervoso fetal, mais elevado será o acometimento cerebral do indivíduo. Porém, o mesmo estudo, mostrou que em fêmeas de camundongos, onde, o sistema imunológico era mais robusto, a infecção pelo vírus não causava danos significativos, corroborando aos casos em que nem todas as gestantes infectadas pelo vírus terão uma criança com a microcefalia, pois, as características genotípicas da mãe são importantes para dificultar a chegada do vírus ao feto.

Vale ressaltar que estudos ainda estão em andamento para demonstrar os mecanismos virais do ZIKV e compreender como são ocasionadas as malformações cerebrais e distúrbios fisiológicos e anatômicos nos indivíduos afetados (CUGOLA, 2016). Sabe-se que os mecanismos da infecção e o dano cerebral irão depender dos agentes etiológicos envolvidos que define as manifestações neurais patológicas. Os agentes virais, por exemplo, normalmente, tendem a produzir necroses em tipos seletivos de células. Além disso, apresentam diferentes padrões de calcificações cerebrais que são observados em exames de imagem. Estes padrões de calcificações são típicos de infecções congênitas por citomegalovírus, sífilis e toxoplasmose (NUNES, 2016). Provavelmente, as calcificações cerebrais oriundas da microcefalia por Zika vírus, tenha associação com as necroses de tecidos neuronais pelo vírus, já que o vírus infecta diretamente células do córtex neural (XAVIER-NETO, 2017).

As principais anormalidades encefálicas resultantes da infecção congênita por Zika, consistem em calcificações cerebrais, principalmente periventriculares, mas, há incidência de calcificações no

parênquima cerebral, nos tálamos e núcleos da base. Também foram detectadas anomalias de migração neuronal, tais como lisencefalia e ventriculomegalia secundária a atrofia cortical/subcortical (NUNES, 2016). Porém, a maioria dos danos como a lisencefalia, ventriculomegalia e desproporção crânio facial pode estar associado as calcificações cerebrais, pois, autores correlacionam os casos da doença com a presença de calcificações com o desenvolvimento destas características tais como: Menezes, 2016; Oliveira et al.,2016; Vargas et al.,2016.

Segundo Debei (2016), estudos apontam que recém-nascidos com microcefalia por ZIKV, são mais vulneráveis a diversas alterações, tais como: déficit de apreensão, alterações cinéticas, distúrbios de equilíbrio, alterações no desenvolvimento da fala e, principalmente, alterações oculares. Dentre estes, a atrofia macular e no nervo óptico são acompanhados de manchas pigmentares e deslocamento do cristalino (subluxação de cristalino). Dentre os achados dos casos de microcefalia por ZIKV no Brasil, foi evidenciado em 3 crianças a presença de manchas na região macular e perda de reflexo da região central da retina onde se formam as imagens que serão transmitidas ao cérebro (MENEZES et al, 2016).

Os principais sinais e sintomas da infecção intrauterina rubéola congênita são malformação de grandes órgãos e sistemas, como: oculares (glaucoma e catarata), cardíaca (persistência de ducto arterial, defeitos do tabique interauricular e interventricular, estenose da artéria pulmonar), deficiência auditiva e alterações neurológicas, tais como a microcefalia e retardo mental (BRASIL, 2010).

É possível notar que as microcefalias oriundas pela rubéola têm-se destacado por características que envolvem alterações visuais e auditivas, caracterizando um elevado índice de crianças acometidas com surdez, glaucoma e catarata. Para Allemann (2008), a causa mais conhecida e comum da catarata congênita é através da rubéola congênita ou pode estar associada a outras doenças infecciosas, doenças metabólicas ou hereditariedade, porém, a maioria dos casos está vinculado ao vírus da rubéola.

Para Moraes (2009), os casos de surdez é o mais comum em crianças infectadas cognitivamente pela rubéola. Vale ressaltar que, quanto menor o período da gravidez mais profundo será o grau da deficiência auditiva, porém, após o quinto mês, os danos serão menores, com poucos casos que só apresentam dificuldades auditivas leves ou nenhum comprometimento (ARÁOZ, 2001).

Segundo Ziellinsky (1997), as malformações cardiovasculares como o estreitamento da artéria pulmonar, persistência do canal arterial (fluxo anormal da artéria aorta e pulmonar) e a coarctação da aorta (estreitamento da artéria aorta) podem estar associados nos casos de anomalias cardíacas por rubéola congênita e são ocasionados por disfunções e danos na parede vascular, causando lesões obstrutivas. Contudo, Granzotti (1996), relaciona a possível associação das lesões visuais com as

anomalias cardíacas, pois, a simultaneidade da ocorrência de cardiopatias e de lesões visuais, provavelmente, estão associados ao período da embriogênese, pois, na terceira semana de gestação o tubo cardíaco localiza-se próximo ao tubo neural, o que pode-se explicar a sincronia das lesões cardíacas com o aumento da ocorrência dos danos oftalmológicos.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Os fatores que influenciam as formas mais graves de microcefalia por Zika vírus, estão associados com a sua patogenicidade. As cepas do Zika vírus identificados no Brasil possui uma estrutura genética que apresenta maior habilidade em destruir células neurais progenitoras, causando maior acometimento cerebral. Podemos citar também, o período gestacional em que a infecção se instala na gestante, pois diferentemente da rubéola congênita, o Zika vírus, continua comprometendo o cérebro do recém-nascido, culminando em diversos danos neurais graves. Estes danos, são precedidos por calcificações cerebrais que culminam em distúrbios fisiológicos e anatômicos como a lisencefalia, ventriculomegalia e desproporção crânio facial, bem como, alterações neurológicas vinculadas a atrofia macular e prejuízos neuropsicomotor, surdez, retardo mental, que também acarretam em dificuldades na qualidade de vida do recém-nascido. Contudo, o sistema imune das gestantes, também afetam diretamente na disseminação do vírus, no que implica, em casos que mulheres gestantes infectadas que conceberam crianças com a microcefalias e outras não. Estudos ainda avaliam se o genótipo da materno pode impedir a chegada do vírus ao feto.

REFERÊNCIAS

ALLEMANN, Norma. **Avaliação oftalmológica do recém-nascido**. Publicado na revista Fleury Medicina e Saúde 28 de maio de 2008. Disponível em: <<http://www.fleury.com.br/medicos/educacao-medica/artigos/Pages/avaliacao-oftalmologica-do-recemnacido.aspx>>. Acesso em: 20 dez. 2018

BRASIL. Ministério da Saúde. **Centro de operações de emergências em saúde pública sobre microcefalias**. Semana Epidemiológica (SE), abril de 2016.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Brasil adota recomendação da OMS para microcefalia**. Disponível em: <http://www.combateaedes.saude.gov.br/pt/noticias/398-brasil-adota-recomendacao-da-oms-e-reduz-medida-para-microcefalia>. Acesso em: 20 dez. 2018.

BRASIL. **Ministério da Saúde**. Rubéola. Rubéola

Disponível em: <http://portalms.saude.gov.br/saude-de-a-z/rubeola>. Acesso em: 20 dez. 2018.

BROWN, C. Zika virus outbreaks in Asia and South America. Canadian medical Association Journal. pii: cmaj.109-5212. 2015 . <<http://10.1503/cmaj.109-521>>. Acesso em: 20 dez. 2018

CANOSSA, G C C, et al. **Zika vírus: análise, discussões e impactos no Brasil. I SEMINÁRIO DE POLÍTICAS PÚBLICAS E DESENVOLVIMENTO TERRITORIAL.** [Revista Interface Tecnológica](#); v. 14 n. 1 2017.

CALVET G, AGUIAR RS, MELO AS, 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.

COFFITO. Sistema COFFITO/CREFITOs. **Diagnóstico: Microcefalia. E agora?** 2016, 12 p. Disponível em: <http://coffito.gov.br/nsite/wp-content/uploads//comunicao/materialDownload/CartilhaMicrocefalia_Final.pdf>. Acesso em: 14 de agosto de 2017.

CÓSER, P L e VILANOVA, L C P. **Rubéola Materno-Fetal: Avaliação da Perda Auditiva por Audiometria de Tronco Cerebral.** 2244. v. 62. ed. 5 / Período: setembro - outubro de 1996.

COSTA, F A S et al. **Síndrome da Rubéola Congênita: revisão de literatura.** *Revista de Medicina e Saúde de Brasília*, 2013.

CUGOLA, F R., et al. **The Brazilian Zika virus causes birth defects in experimental models.** *Nature*, published online 11 de may 2016.

DEBEI, J H. et al. **Infecção por zika vírus e nascimento de crianças com microcefalia: revisão de literatura.** *Universidade do Estado de Mato Grosso - UNEMAT (Cáceres)*. jan.-jul. (p. 59-75). 2016.

DEVAKUMAR D, BAMFORD A, FERREIRA MU, BROAD J, ROSCH RE, GROCE N, et al. **Infectious causes of microcephaly: epidemiology, pathogenesis, diagnosis, and management.** *Lancet Infect Dis* 18:e1-13, 2018.

FACCINI, L S, et al. **Possível associação entre infecção por vírus zika e microcefalia - Brasil, 2015.** *Us Department of Health and Human Services/Centers for Disease Control and Prevention. MMWR / january 29/ vol. 65.* 2016.

FANTINATO, F.F. S. T.; ARAÚJO, E.L.L.; RIBEIRO, I.G.; et al. **Descrição dos primeiros casos de febre pelo vírus Zika investigados em municípios da região Nordeste do Brasil, 2015.** *Epidemiol. Serv. Saúde*. 2016.

FERRAZ, G. **Estudo clínico-moleculares de três famílias pernambucanas com microcefalia primária.** *Centro de ciências biológicas. Curso de doutorado em ciências biológicas na universidade federal de Pernambuco. Recife, outubro de 2003.*

GRANZOTTI, JA et al. **Síndrome da rubéola congênita e a Ocorrência de Cardiopatias Congênitas.** *Jornal de Pediatria*. Vol. 72, Nº4, 1996.

LIUZZ, Giuseppina. **Zika virus and microcephaly: is causal correlation or coincidence?** Received February 2, 2016 *New Microbiologica*, 39, 2, 83-85, 2016, ISN 1121-7138.

MENEZES, H L dos S, et al. **Zika vírus associado à microcefalia.** *Sociedade de patologia do Tocantins. Rev Pato Tocantins*, V.3, n. 02, 2016.

MLAKAR, J, et al. **Zika virus associated with microcephaly.** This article was published on February 10, 2016.

MORAES, M M. **Perfil soropidemiológico da rubéola no período pré-vacinal (1989-1999) e pós-vacinal (2000-2005) de pacientes referenciados no instituto Evandro de Chagas.** *Universidade Federal do Pará.*

FATORES QUE INFLUENCIAM FORMAS MAIS GRAVES DE MICROCEFALIA POR ZIKA VÍRUS...

Instituto de Ciências. Programa de Pós-graduação. Biologia de Agentes Infecciosos e Parasitários Biológicas Belém, 2009.

MORENS D M; FAUCI, A S. **Infecção pelo vírus Zika e infecção fetal/microcefalia associada ao vírus Zika.** Julho, 2016.

NUNES, M L, et al. **Microcefalia e vírus Zika: um olhar clínico e epidemiológico do surto em vigência no Brasil.** J pediatr (Rio J). 2016;92(3):230-240. Aceito 22 de fevereiro de 2016.

OLIVEIRA, M AS, et al. **Infecção intrauterina zika vírus causa anormalidade cerebral do feto e microcefalia: ponta do iceberg?** Ultrasound obstet gynecol. jan;47(1):6-7. 2016.

PEDREIRA, D A L. **Rubéola na gestação: Repercussões sobre o produto conceptual.** São Paulo, 1998.

PEREIRA, D A P, et al. **Infecção congênita em pacientes matriculados em programa de referência materno infantil.** Revista Paraense de Medicina V.29(1) janeiro-março 2015

SÁ, F.E; ANDRADE, M.M.G; NOGUEIRA, E.V.C. et al. **Produção de sentidos parentais no cuidado de crianças com microcefalia por vírus Zika.** Revista Brasileira em Promoção a Saúde. V.30, n.4. 2017.

SALGE, A K M, et al. **Infecção pelo vírus Zika na gestação e microcefalia em recém-nascidos: revisão integrativa de literatura.** Rev. Eletr. Enf, 2016.

VARGAS, A, et al. **Características dos primeiros casos de microcefalia possivelmente relacionados ao vírus Zika notificados na região metropolitana de Recife, Pernambuco.** Epidemiol. Serv. Saude, Brasília, 25(4):691-700, out-dez 2016.

VICTORA CG, SCHULER-FACCINI L, MATIJASEVICH A, RIBEIRO E, PESSOA A, BARROS FC. **Microcephaly in Brazil: how to interpret reported numbers?** Lancet; 387:621-4, 2016.

XAVIER-NETO, J. et al. Hydrocephalus and arthrogryposis in an immunocompetent mouse model of ZIKA teratogeny: A developmental study. **PLOS Neglected Tropical Diseases.** 23 fev. 2017.

ZIELLINSKY, P. **Malformações cardíacas fetais.** Diagnóstico e conduta. Arq. Bras. Cardiol. vol. 69.n.3. São Paulo, 1997.

ZORZETTO, R. **Zika BR.** Revista Pesquisa fapesp. Junho de 2016.. Disponível em: <http://revistapesquisa.fapesp.br/wp-content/uploads/2016/06/046-049_Zika_244.pdf>. Acesso em: 20 out. 2018.