

Aspectos importantes da Síndrome da Zika Congênita para o pediatra e o neonatologista

Important aspects of congenital Zika syndrome for the pediatrician and the neonatologist

Ian Mikardo Lima Feitosa¹, Lavinia Schuler-Faccini^{1,2,3,4}, Maria Teresa Vieira Sanseverino^{1,2,3,5}

RESUMO

O vírus Zika (ZIKV) foi identificado em 1947 em macacos rhesus na floresta de Uganda, no continente africano. A seguir, identificaram-se infecções em humanos em diferentes países da África e da Ásia, e em 2014 na Ilha de Páscoa, no Chile. Em 2015, foram identificados surtos da doença no Nordeste brasileiro, e no segundo semestre daquele ano foi observado aumento na prevalência de microcefalia na mesma região. A seguir, o Ministério da Saúde instituiu um sistema de notificação e investigação específico para infecções pré-natais e microcefalia fetal e neonatal relacionada ao ZIKV com o desenvolvimento de estratégias de intervenção, controle e prevenção. Após a detecção do aumento de casos de defeitos congênitos possivelmente relacionados ao ZIKV, estudos clínicos, epidemiológicos e experimentais iniciados em 2015 buscaram investigar esta associação causal, com a contribuição de médicos geneticistas e outros especialistas envolvidos. Os principais achados descritos até o momento na Síndrome da Zika Congênita envolvem predominantemente o sistema nervoso central, com a presença de microcefalia, calcificações cerebrais, anormalidades estruturais, lesões oculares características e graus variados de alterações funcionais, como hiperexcitabilidade e hipertonia. Da análise dos casos atendidos e dos estudos publicados até o momento, já se compreende que a SZC afeta conceitos expostos ao ZIKV em diferentes períodos de gestação, cujo espectro de alterações neurossensoriais e positividade de reações virológicas e sorológicas depende do período de exposição *in utero*. Redes de colaboração em pesquisa têm desenvolvido diversos estudos multicêntricos e multidisciplinares com objetivos úteis à compreensão e intervenção neste importante problema de saúde pública e infantil. A seguir são descritos os principais achados até o momento. Os pediatras que tiverem interesse são estimulados a cooperar neste singular cenário de crescimento profissional e institucional.

Descritores: Zika vírus, infecção pré-natal, Síndrome da Zika Congênita, microcefalia, epidemiologia.

ABSTRACT

Zika virus (ZIKV) was first described in 1947, detected in rhesus monkeys in a forest of Uganda. Thereon, infections in humans were identified in different countries of Africa and Asia, and in 2014, on Easter Island, in Chile. In 2015, outbreaks of ZIKV were identified in northeastern Brazil, and in the second half of the same year, an increase in the prevalence of microcephaly was observed in the same region. The Brazilian Ministry of Health created a notification and investigation system targeted at prenatal infections and fetal/neonatal microcephaly potentially related to ZIKV, with the development of prevention, control, and intervention strategies. After the detection of an increased number of congenital defects possibly related to ZIKV, clinical, epidemiological, and experimental studies were started in 2015 to investigate this causal relationship, with the collaboration of geneticists and several other specialists. The main findings so far described on congenital Zika syndrome involve predominantly the central nervous system, with the presence of microcephaly, brain calcifications, structural abnormalities, specific eye lesions, and different degrees of functional impairment, such as hyperexcitability and hypertonia. According to the cases seen and studies published so far, congenital Zika syndrome is known to affect fetuses throughout pregnancy, with the spectrum of possible neurosensory abnormalities and positivity to virological and serological tests depending on the period of *in utero* exposure. Collaborative research networks have been developing several multicenter, multidisciplinary studies aiming to improve our understanding of and interventions against this important public health problem. In this paper we describe the main results found so far. Pediatricians who are interested in the topic are welcome to cooperate and engage in this unique opportunity of professional and institutional growth.

Keywords: Zika virus, prenatal infection, congenital Zika syndrome, microcephaly, epidemiology.

1. Programa de Pós-graduação em Genética e Biologia Molecular - Universidade Federal do Rio Grande do Sul, UFRGS.
2. Sistema de Informações sobre Agentes Teratogênicos - SIAT.
3. Serviço de Genética Médica – Hospital de Clínicas de Porto Alegre.
4. Departamento de Genética, Instituto de Biociências – UFRGS.
5. Professora adjunta da Faculdade de Medicina da Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul, PUCRS.

Como citar este artigo: Feitosa IM, Schuler-Faccini L, Sanseverino MT. Aspectos importantes da Síndrome da Zika Congênita para o pediatra e o neonatologista. Bol Cient Pediatr. 2016;05(3):75-80.

Introdução

O vírus Zika (ZIKV) foi primeiramente identificado em 1947 em macacos rhesus e recebeu este nome em referência à floresta em Uganda, no continente africano, onde foi encontrado durante pesquisas sobre o vírus da febre amarela¹. A seguir, identificaram-se infecções em humanos, passando a ser isolado em diferentes países da África e da Ásia, aparentemente seguindo um fluxo do Ocidente ao Oriente, até que em 2014 o vírus é descrito em casos na Ilha de Páscoa, no Chile, marcando a chegada às Américas².

No primeiro semestre de 2015, ao investigarem surtos de uma doença exantemática aguda semelhante à Dengue na cidade de Natal/RN² e posteriormente na região metropolitana de Salvador/BA³, pesquisadores isolaram o ZIKV de soros de pacientes atendidos em serviços de emergência. Pouco depois, outros estados também identificaram o vírus em pacientes com quadros semelhantes, confirmando a transmissão autóctone e a ocorrência de infecções por ZIKV no Brasil, tendo o mosquito *Aedes aegypti* como o principal vetor conhecido.

No segundo semestre de 2015, clínicos de alguns estados do Nordeste do Brasil, em especial Paraíba, Pernambuco e Ceará, começam a perceber e notificar o aumento de microcefalia^{4,5}, caracterizada por perímetro cefálico abaixo de -2 desvios-padrão da média para a idade e sexo, em recém-nascidos (RN) de mães que tiveram infecção (PC) por ZIKV na gravidez (principalmente no primeiro e início do segundo trimestre), assim como de casos de síndromes neurológicas em adultos, especialmente a Síndrome de Guillain-Barré (com a característica de aparecimento bem mais precoce, em torno de 15 dias pós-infecção, comparada com a ocorrência em cerca de 30 a 45 dias após o contato com outras etiologias), assim como de encefalites, após infecção pelo ZIKV.

Em setembro de 2015, ações de vigilância epidemiológica e assistencial foram implementadas, com a publicação de um protocolo de atendimento a pacientes com microcefalia relacionada ao ZIKV, inicialmente pela Vigilância Epidemiológica do estado de Pernambuco e depois por outros estados e pelo Ministério da Saúde (MS)⁴, reconhecendo a possível associação com o ZIKV (ainda em investigação à época). Antes do final do ano de 2015, o Ministério instituiu um sistema de notificação e investigação específico para infecções pré-natais e microcefalia fetal e neonatal relacionadas ao ZIKV, com divulgação periódica de casos notificados, investigados e confirmados. O MS ainda promoveu diversas reuniões de especialistas para discutir assuntos correlatos, como a definição de critérios diagnósti-

cos e parâmetros de PC, revisados conforme surgiam novas evidências. Desde então, iniciaram-se diversos estudos clínicos, epidemiológicos e experimentais para avançar na compreensão da infecção pelo ZIKV, seus mecanismo de ação e transmissão, assim como o desenvolvimento de estratégias de intervenção, controle e prevenção.

Vírus Zika, Defeitos congênitos e a Síndrome da Zika Congênita

Após a detecção do aumento de casos de defeitos congênitos (DC) possivelmente relacionados ao ZIKV, estudos clínicos, epidemiológicos e experimentais iniciados em 2015 buscaram investigar esta associação causal, com a contribuição de médicos geneticistas e outros especialistas envolvidos. Após a primeira descrição de DC detectados à ultrassonografia antenatal em dois fetos de mães cujos líquidos amnióticos exibiram evidência de material genético do ZIKV, seguiram-se diversos estudos com o objetivo de caracterizar os DC secundários à infecção vertical.

Um dos estudos clínicos mais importantes neste contexto foi conduzido por um grupo de especialistas (pediatras, geneticistas, biólogos, biomédicos, etc.), liderado pela Sociedade Brasileira de Genética Médica (SBGM), que instituiu uma Força-Tarefa para o assunto (SBGM-ZETF). A partir do cenário epidemiológico no Brasil no final de 2015, a SBGM-ZETF iniciou um registro clínico com a descrição sistematizada da anamnese perinatal (identificação, caracterização demográfica, história pessoal, familiar e perinatal, exposição a teratógenos, etc.), do exame físico dismorfológico completo (todos os DC presentes ao nascer, além da microcefalia) e dos achados de exames complementares (neuroimagem, oftalmológicos, audiológicos, exames virológicos, etc.), com o objetivo de conhecer as alterações mais prevalentes em recém-nascidos expostos ao ZIKV no período antenatal.

Os resultados dos primeiros 35 pacientes incluídos nesse registro foram publicados em janeiro/2016 na revista *Morbidity and Mortality Weekly Report* (MMWR), do Centro para Controle de Doenças (CDC) dos EUA, caracterizando-se como a primeira descrição clínica e neurorradiológica em uma série de casos de recém-nascidos humanos expostos ao ZIKV *in utero*⁶. Outros estudos com casuísticas diversas ampliaram a descrição de aspectos como achados ultrassonográficos antenatais⁵, virológicos, sorológicos, oftalmológicos^{7,8} (alteração retiniana em cerca de 30 a 40% dos casos em alguns estudos), audiológicos⁹ (perda auditiva em cerca de 6% dos casos em uma série, sem outras causas detectáveis), defeitos de membros¹⁰,

neuroimagem¹¹, dentre outros. Vários desses casos ainda tiveram confirmação virológica ou sorológica (Reação em Cadeia de Polimerase em Tempo Real [RT-PCR] para material genético do ZIKV, respectivamente, confirmando a circulação do vírus no conceito e/ou sistema nervoso central – em que pese o fato de resultados negativos não afastarem a infecção prévia pelo ZIKV)^{10,11}.

Somando-se os resultados preliminares de estudos epidemiológicos e experimentais aos achados clínicos já descritos, culminou-se com a publicação de dois estudos quase simultâneos em maio/2016, consolidando a evidência etiológica do ZIKV para o que a literatura consagrou como a Síndrome da Zika Congênita (SZC), comprovando a teratogenicidade (capacidade de provocar DC) do ZIKV^{12,13}.

Da análise dos casos atendidos e dos estudos publicados até o momento, já se compreende que a SZC afeta conceptos expostos ao ZIKV em diferentes períodos de gestação, cujo espectro de DC, alterações neurossensoriais e positividade de reações virológicas e sorológicas depende do período de exposição *in utero*^{14,15}.

A Tabela 1 lista os principais DC, alterações neurossensoriais e achados de exames complementares que compõem a SZC, conforme publicado até o momento⁵⁻¹⁵.

Uma descrição ainda mais completa e sistematizada com uma casuística maior da SBGM-ZETF, ampliando a compreensão sobre o espectro fenotípico da SZC em recém-nascidos e lactentes pequenos, está sendo concluída e deve ser publicada em breve. Ressalte-se que a ausência de microcefalia congênita não afasta a possibilidade de infecção antenatal por ZIKV e SZC.

Além disso, a presença de microcefalia no feto e RN deve levar à investigação de outras causas possíveis além do ZIKV, como etiologia genética (microcefalia familiar autossômica recessiva e dominante, Síndromes de Alagille, Noonan, Down, dentre outras) ou outros teratógenos. Vale destacar ainda a possibilidade de ocorrência simultânea de ZIKV e quaisquer outras causas de microcefalia e DC ao nascer. Finalmente, RT-PCR ou IgM negativos não afastam a possibilidade de infecção antenatal pelo ZIKV.

História natural e evolução clínica

Não se conhece a história natural dessa nova síndrome clínica, nem foram identificados até o momento marcadores de gravidade ou letalidade, ainda que a severidade das lesões neurológicas e da apresentação clínica dos casos mais típicos e com fenótipo mais afetado prenunciem um

desenvolvimento neuropsicomotor (DNPM) com alterações significativas. Há um espectro de alterações de diferentes graus, com casos mais graves se seguindo à infecção vertical de 1º e início do 2º trimestres, enquanto casos mais leves, possivelmente envolvendo danos estruturais mais discretos e risco de alterações neurofuncionais e neurossensoriais ocorreriam em decorrência de infecção vertical no 3º trimestre^{6,14}.

Seguimento clínico em diferentes serviços de atenção médica dirigidos aos primeiros lactentes afetados tem mostrado a ocorrência de convulsões, disfagia, distúrbios respiratórios, de sono e comportamento, atraso de DNPM (principalmente, linguagem e motor), com diminuição gradual da hiperexcitabilidade e irritabilidade presentes no início da vida. Alguns lactentes expostos a ZIKV *in utero* que nasceram com PC normal evoluíram com microcefalia pós-natal ou hidrocefalia (essa, com macrocefalia), de forma que mesmo os bebês com PC normal ou sem alterações exuberantes ao nascer devem ser seguidos clinicamente com atenção às alterações aqui descritas ou outras que possam ocorrer em menor número de casos¹⁵.

Confirmação diagnóstica

Idealmente, e conforme recomendações contidas em protocolos clínicos estaduais, deve-se coletar soro/plasma e LCR dos recém-nascidos para confirmação laboratorial da infecção pelo ZIKV em recém-nascidos expostos *in utero* a este teratógeno, além de serem investigadas outras causas de microcefalia e defeitos congênitos, especialmente por infecções verticais⁴.

A confirmação diagnóstica pode incluir evidência de presença do vírus no líquido ou tecido corporal (como pela detecção de material genético viral por RT-PCR), com alta sensibilidade e especificidade, mas com a limitação de o ZIKV ter viremia fugaz, de apenas cerca de 5 dias.

A confirmação também pode advir, indiretamente, pela positivação de reações sorológicas (ZIKV-IgM estaria relacionada à circulação recente do vírus no organismo), com a limitação de potencialmente apresentar resultados falso-reagentes em locais de alta circulação e prevalência de Dengue ou vacinação contra o vírus da Febre Amarela (ambos Flavivírus). A presença de ZIKV-IgM em LCR tem sido observada em RNs com SZC¹⁵.

As mesmas técnicas podem ser aplicadas ao estudo de líquido amniótico⁵, produtos de concepção ou aborto, e são importantes na investigação etiológica de casos de hidropsia fetal não-imune, defeitos estruturais fetais detectados pelo

Tabela 1 - Principais DC, alterações neurossensoriais e achados de exames complementares que compõem a SZC, conforme publicado até o momento⁵⁻¹⁵

<p>Defeitos congênitos</p> <p>PC < -2DP para a idade (frequentemente < -3DP)</p> <p>Desproporção craniofacial</p> <p>Fronte estreita com depressão frontal bilateral</p> <p>Retração bitemporal</p> <p>Ponta occipital</p> <p>Ponta temporal/temporais proeminentes</p> <p>Suturas palpáveis ou cavalgadas</p> <p>Excesso de pele em couro cabeludo</p> <p>Excesso de pele fronte</p> <p>Excesso de pele em nuca</p> <p>Pescoço curto</p> <p>Padrão anormal de desenvolvimento do cabelo</p> <p><i>Upsweep</i> frontal do cabelo</p> <p>Redemoinhos em posição ou quantidade anormal</p> <p>Implantação anormal de cabelo na fronte ou nuca</p> <p>Pálpebras superiores com aspecto edemaciado</p> <p>Epicanto</p> <p>Sinofre</p> <p>Cílios longos</p> <p>Filtro longo/apagado</p> <p>Lábio superior fino</p> <p>Ausência de frênulo lingual</p> <p>Hipertrofia alveolar</p> <p>Retrognatia</p> <p>Nevus (vasculares) em face</p> <p>Excesso de pele em dorso</p> <p>Fôveas ou covinhas em articulações</p> <p>Mãos ou pés com contratura</p> <p>Camptodactilia</p> <p>Polegar cortical</p> <p><i>Index</i> cortical</p> <p>Pregas palmares profundas</p> <p>Pés tortos</p> <p>Artrogripose distal ou generalizada</p> <p>Pterigium</p> <p>Hérnia umbilical ou inguinal</p> <p>Outros distúrbios</p> <p>Normocefalia ao nascer seguida por microcefalia ou macrocefalia pós-natal</p>	<p>Alterações neurológicas e neurossensoriais</p> <p>Atraso de desenvolvimento neuropsicomotor significativo</p> <p>Pouco alerta / pouco contato com examinador</p> <p>Choro excessivo/entrecortado</p> <p>Inconsolabilidade</p> <p>Dificuldade para fixar o olhar/ acampanhar o examinador</p> <p>Não responde a sons</p> <p>Hipoatividade motora</p> <p>Hipertonia</p> <p>Hiperreflexia</p> <p>Mão fechada/polegar cortical</p> <p>Hipotonia axial ao sentar depois do 6° mês</p> <p>Irritabilidade</p> <p>Hiperexcitabilidade</p> <p>Estrabismo</p> <p>Nistagmo</p> <p>Ptose palpebral</p> <p>Microftalmia</p> <p>Alterações de fundo de olho (fundoscopia ou, idealmente, mapeamento de retina, com palidez ou atrofia do nervo óptico, alterações pigmentares da retina, dentre outros)</p> <p>Alteração auditiva (EOA, BERA, etc.)</p> <p>Neuroimagem</p> <p>Calcificação</p> <p>Padrão giral simplificado</p> <p>Assimetria ou alteração estrutural ventricular</p> <p>Excesso de líquido ventricular (dilatação)</p> <p>Excesso de líquido extra-axial</p> <p>Alteração do corpo caloso</p> <p>Alteração do cerebelo</p> <p>Alteração de substância branca</p> <p>Hidrocefalia</p> <p>Evidência virológica ou sorológica de infecção pelo ZIKV a partir de fluidos biológicos (líquido amniótico, sangue ou LCR) ou tecidos</p> <p>ZIKV RT-PCR positiva</p> <p>ZIKV IgM positivo</p>
--	---

US antenatal, casos de infecção por ZIKV diagnosticada materna durante a gravidez, dentre outros.

Manejo clínico

Acompanhamento multidisciplinar para o bebê e sua família (psicologia, fonoaudiologia, psicopedagogia, TO, fisioterapia, nutricionista, assistente social, dentre outros), manejo de convulsões, dificuldade alimentar, alterações de sono e comportamento e outras complicações clínicas¹⁶.

Pacientes com artrogripose têm se beneficiado de tratamentos especializados, incluindo imobilizações, órteses e cirurgias¹⁰. Outros tratamentos específicos podem ser indicados, conforme o caso.

Aleitamento materno

Ainda que o ZIKV tenha sido isolado do leite materno, não há evidência de transmissão por essa via e não há recomendação ou diretriz para suspender o aleitamento

materno de mães portadoras do ZIKV ou cujos recém-nascidos tenham sido expostos ao vírus *in utero*. Até que haja evidência significativa que oriente conduta diversa, os bebês devem ser amamentados ao seio materno conforme as recomendações padronizadas⁴.

Prevenção

Não há vacinas ou medicamentos ou agentes imunobiológicos de uso antenatal ou perinatal para a infecção vertical pelo ZIKV, em que pese o fato de diversos grupos de pesquisa nacionais e internacionais estarem debruçados nessas questões. Espera-se que num futuro próximo alguma alternativa esteja disponível para uso.

Na prática, atualmente o que se pode fazer para evitar a SZC seria evitar a infecção da grávida pelo ZIKV, principalmente pelo uso de medidas de barreira contra a picada do vetor (repelentes, mosquiteiros, telas, roupas longas, etc.)^{4,6}.

O uso de preservativos nas relações sexuais pode contribuir e provavelmente deveria ser estimulado, já que a via sexual é sabidamente efetiva na transmissão do ZIKV, e recentemente se identificou que o vírus pode permanecer viável por até 6 meses no sêmen, que poderia representar um reservatório para a infecção vertical, independentemente de manifestações clínicas no parceiro da grávida ou de exposição ambiental não-sexual materna¹⁴.

A eliminação do vetor é a principal medida para a prevenção desta e de várias outras viroses transmitidas pelo *Aedes*, tanto em nível de saúde pública quanto medidas individuais de controle em cada residência e local de trabalho^{4,6}.

Aspectos éticos

Tema pouco explorado na literatura, alguns aspectos precisam ser claramente abordados, como a participação em pesquisa e a premência de aprovação ética de protocolos, participação em múltiplos protocolos de seguimento em diversas áreas de interesse, riscos e benefícios, aplicação de princípios bioéticos no acompanhamento clínico e tomada de decisões (desde o período fetal ao seguimento pós-natal), aconselhamento e direito reprodutivo. Nessa temática, a interrupção terapêutica da gestação ainda merecerá discussão à parte, já que não se conhecem ainda a história natural da SZC e o prognóstico ou marcadores de gravidade do quadro, que ajudariam a nortear essa discussão. O Supremo Tribunal Federal, suprema corte brasileira, deverá abordar a questão do aborto em gestações expostas ao ZIKV em um futuro próximo.

Oportunidades de pesquisa

À medida em que o espectro fenotípico clínico da síndrome vai se delineando melhor com os resultados de trabalhos já publicados e em curso, o interesse de pesquisa tem se voltado a aspectos específicos da SZC. Isso inclui aplicações de resultados epidemiológicos (especialmente de estudos de coorte e caso-controle em andamento), aprimoramento de métodos diagnósticos clínicos e laboratoriais (especialmente métodos de diagnóstico rápido, imunológicos, sorológicos e para uso *point-of-care*), identificação de biomarcadores de gravidade, letalidade e sequelas, estratificação de riscos e gravidade clínica, parâmetros não invasivos de detecção e monitoração de alterações, medidas preventivas e de controle viral e vetorial, abordagens terapêuticas iniciais e das complicações e aspectos éticos envolvidos com pesquisa e assistência aos portadores e familiares^{6,14,15}. Redes de colaboração em pesquisa, geralmente capitaneadas por grupos brasileiros, têm desenvolvido diversos estudos multicêntricos e multidisciplinares com objetivos distintos, mas complementares, úteis à compreensão e intervenção neste importante problema de saúde pública e infantil. Os pediatras que tiverem interesse são estimulados a cooperar neste singular cenário de crescimento profissional e institucional.

Referências

- Dick GW, Kitchen SF, Haddow AJ. Zika virus. I. Isolations and serological specificity. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 1952;(46):509-20.
- Zanluca C, Melo VC, Mosimann AL, Santos GI, Santos CN, Luz K. First report of autochthonous transmission of Zika virus in Brazil. *Mem Inst Oswaldo Cruz.* 2015;110(4):569-72.
- Cardoso CW, Paploski IAD, Kikuti M, Rodrigues MS, Silva MMO, Campos GE, et al. Outbreak of acute exanthematous illness associated with Zika, chikungunya, and dengue viruses, Salvador, Brazil [letter]. *Emerg Infect Dis.* 2015;21(12):2274-76.
- Brazilian Ministry of Health. Protocol for monitoring and response to microcephaly occurrence relating to ZikaV infection [Portuguese]. <http://www.combateaedes.saude.gov.br/images/sala-de-situacao/Microcefalia-Protocolo-de-vigilancia-e-resposta-10mar2016-18h.pdf>.
- 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(1):6-7.
- Schuler-Faccini L, Ribeiro EM, Feitosa IM, Horovitz DD, Cavalcanti DP, Pessoa A, et al. Possible association between Zika virus infection and microcephaly - Brazil, 2015. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2016;65:59-62.
- Ventura CV, Maia M, Bravo-Filho V, Góis AL, Belfort R Jr. Zika virus in Brazil and macular atrophy in a child with microcephaly. *Lancet.* 2016;387(10015):228.

8. Ventura CV, Maia M, Dias N, Ventura LO, Belfort Jr. R. Zika: neurological and ocular findings in infant without microcephaly. *Lancet*. 2016;387(10037):2502.
9. Leal MC, Muniz LF, Ferreira TS, Santos CM, Almeida LC, van der Linden V, et al. Hearing loss in infants with microcephaly and evidence of congenital Zika Virus infection – Brazil, November 2015–May 2016. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2016;65:917-9.
10. van der Linden V, Rolim Filho EL, Lins OG, van der Linden A, Vasco Aragão MFV, Brainer-Lima AM, et al. Congenital Zika syndrome with arthrogryposis: retrospective case series study. *BMJ*. 2016;354:i3899.
11. Aragão MFV, van der Linden V, Brainer-Lima AM, Coeli RR, Rocha MA, Silva PS, et al. Clinical features and neuroimaging (CT and MRI) findings in presumed Zika virus related congenital infection and microcephaly: retrospective case series study. *BMJ*. 2016;353:i1901.
12. Rasmussen SA, Jamieson DJ, Honein MA, Petersen LR. Zika virus and birth defects – reviewing the evidence for causality. *N Engl J Med*. 2016;374:1981-7.
13. Schüller-Faccini L, Sanseverino MT, Vianna F, da Silva AA, Larrandaburu M, Marcolongo-Pereira C, et al. Zika virus: A new human teratogen? Implications for women of reproductive age. *Clin Pharmacol Ther*. 2016 Jul;100(1):28-30.
14. Moore CA, Staples JE, Dobyns WB, et al. Characterizing the pattern of anomalies in congenital Zika syndrome for pediatric clinicians. *JAMA Pediatr*. doi:10.1001/jamapediatrics.2016.3982. Published online November 3, 2016.
15. van der Linden V, Pessoa A, Dobyns W, Barkovich AJ, van der Linden Júnior H, Rolim Filho EL, et al. Description of 13 Infants Born During October 2015–January 2016 With Congenital Zika Virus Infection Without Microcephaly at Birth – Brazil. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. ePub: 22 November 2016.
16. BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Diretrizes de estimulação precoce: crianças de zero a 3 anos com atraso no desenvolvimento neuropsicomotor decorrente de microcefalia. Ministério da Saúde, Secretaria de Atenção à Saúde: Brasília, 2016. [Disponível em <http://portalsaude.saude.gov.br/images/pdf/2016/janeiro/13/Diretrizes-de-Estimulacao-Precoce.pdf>].

Correspondência:
Maria Teresa V. Sanseverino
E-mail: msanseverino@hcpa.edu.br