

Zika vírus e manifestações neurológicas: uma revisão sistemática

Zika vírus and neurological manifestation: a systematic review

Zika vírus y manifestación neurológica: una revisión sistemática

RESUMO

Objetivo: Determinar as principais manifestações neurológicas decorrentes da infecção humana pelo vírus Zika. Metodologia: Revisão sistemática de artigos publicados no Science Direct e Scielo, com o seguinte algoritmo de busca: Zika vírus e manifestações neurológicas e doenças do sistema nervoso. Estudos epidemiológicos relatando distúrbios neurológicos relacionados à infecção pelo zika vírus foram incluídos. Estudos em animais e revisões sistemáticas foram excluídos. Os dados foram extraídos e selecionados por 3 pesquisadores, que concordaram com os artigos selecionados. Resultados: Foram selecionados 26 artigos nesta revisão, que revelaram como principais alterações Síndrome de Guillain-Barré, Microcefalia, encefalite, meningoencefalite, mielite, paralisia facial, alterações congênitas, alterações oculares, além de alterações radiológicas e eletroencefalográficas. Conclusão: A infecção pelo vírus Zika causou uma série de alterações neurológicas na população infectada, entre adultos ou recém-nascidos. O acometimento mais frequente foi a síndrome de Guillain-Barré, sendo a microcefalia a mais grave decorrente de infecção no período pré-natal.

DESCRITORES: Zika vírus; Manifestações neurológicas, Doenças do sistema nervoso.

ABSTRACT

Objective: To determine the main neurological manifestations resulting from human infection by the Zika virus. Methodology: Systematic review of articles published in Science Direct and Scielo, with the following search algorithm: Zika virus and neurological manifestations and diseases of the nervous system. Epidemiological studies reporting neurological disorders related to Zika virus infection were included. Animal studies and systematic reviews were excluded. Data was extracted and screened by 3 researchers, who agreed on the articles selected. Results: 26 articles were selected in this review, which revealed Guillain-Barré syndrome, microcephaly, encephalitis, meningoencephalitis, myelitis, facial paralysis, congenital alterations, ocular alterations, as well as radiological and electroencephalographic alterations as the main alterations. Conclusion: Zika virus infection has caused a series of neurological alterations in the infected population, whether adults or newborns. The most common condition was Guillain-Barré syndrome, with microcephaly being the most serious as a result of prenatal infection.

DESCRIPTORS: Epidemiology. Hospital Procedures. Cervical Cancer. Time Analysis.

RESUMEN

Objetivo: Determinar las principales manifestaciones neurológicas resultantes de la infección humana por el virus Zika. Metodología: Revisión sistemática de artículos publicados en Science Direct y Scielo, con el siguiente algoritmo de búsqueda: Zika virus and neurological manifestations and diseases of the nervous system. Se incluyeron los estudios epidemiológicos que informaban de trastornos neurológicos relacionados con la infección por el virus Zika. Se excluyeron los estudios con animales y las revisiones sistemáticas. Los datos fueron extraídos y revisados por 3 investigadores, que acordaron los artículos seleccionados. Resultados: En esta revisión se seleccionaron 26 artículos, que revelaron como principales alteraciones el síndrome de Guillain-Barré, microcefalia, encefalitis, meningoencefalitis, mielitis, parálisis facial, cambios congénitos, cambios oculares, así como cambios radiológicos y electroencefalográficos. Conclusión: La infección por el virus Zika ha causado una serie de alteraciones neurológicas en la población infectada, ya sean adultos o recién nacidos. La afección más frecuente fue el síndrome de Guillain-Barré, siendo la microcefalia la más grave como consecuencia de la infección prenatal.

DESCRIPTORES: Virus Zika; Manifestaciones neurológicas, Enfermedades del sistema nervioso.

RECEBIDO EM: 26/05/2023 APROVADO EM: 18/07/2023

Como citar este artigo: Sales FPOA, Filho JOS, Monteiro DLS. Zika vírus e manifestações neurológicas: uma revisão sistemática. Saúde Coletiva (Edição Brasileira) [Internet]. 2024 [acesso ano mês dia];14(89):13166-13179. Disponível em:
DOI: 10.36489/saudecoletiva.2024v14i89p13166-13179

ID **Francisco Pedro Olimpio de Albuquerque Sales**

Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas, Centro Universitário INTA - UNINTA, Sobral, Ceará, Brasil. Residente de Clínica Médica da Santa Casa de Misericórdia de Sobral/Universidade Federal do Ceará.
ORCID: 0009-0004-6535-7550

ID **João Oliveira e Silva Filho**

Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas, Centro Universitário INTA - UNINTA, Sobral, Ceará, Brasil. Residente em Terapia Intensiva do Hospital UDI Do'r São Luís.
ORCID: 0009-0001-6564-4478

ID **Diego Levi Silveira Monteiro**

Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas, Universidade Federal do Ceará, Fortaleza, Ceará, Brasil. Professor do Curso de Medicina da Universidade Federal do Ceará, Sobral, Ceará, Brasil.
ORCID: 0000-0002-4964-0493

INTRODUÇÃO

O vírus Zika (ZIKV), um flavivírus transmitido por um mosquito com a mesma doença que causa a febre amarela e o vírus da dengue, está causando um grande surto nas Américas. ⁽¹⁾ Esse flavivírus foi isolado pela primeira vez em 1947 do sangue de um macaco sentinela do centeio (Macaca Mulatta) na floresta Zika, perto de Entebbe, Uganda. ⁽²⁾

A febre zika é uma doença exantemática caracterizada por sintomas que podem durar uma semana, com uma apresentação clínica semelhante a outras infecções arbovirais, como Chikungunya e Dengue, incluindo febre leve, erupção cutânea, artralgia, artrite, mialgia, dor de cabeça, conjuntivite e edema. Casos graves que envolvem hospitalização são incomuns, e mortes são raras. ⁽²⁾

Em maio de 2015, a Organização Mundial da Saúde relatou a primeira transmissão adquirida localmente do ZIKV no Brasil, o primeiro caso no Hemisfério Ocidental. ⁽³⁾ Em novembro de 2015, o Ministério da Saúde do Brasil declarou emergência de saúde pública devido ao aumento anormal de crianças nascidas com microcefalia nesse período, no estado de Pernambuco. ⁽⁴⁾ Também houve relatos de aumento da incidência de outras complicações neurológicas, bem como um aumento da incidência da síndrome de Guillain-Barré durante os surtos. ^(3,6)

Essa correlação de sintomas neuro-

lógicos com a infecção pelo vírus Zika, afirmando que, ao contrário da maioria dos vírus, afeta principalmente o sistema nervoso humano, resultando em microcefalia fetal, doença ocular e síndrome de Guillain-Barré. ⁽⁷⁾

O desafio em relação à infecção pelo vírus Zika não está apenas no controle da doença, mas também nas possíveis sequelas de infecção congênita e complicações neurológicas. ⁽¹⁰⁾ Portanto, devido à escassez de estudos que agrupem de forma ordenada as complicações neurológicas de maior ou menor grau associadas a esse vírus. Por esse motivo, esta revisão sistemática tem como objetivo determinar as principais manifestações neurológicas decorrentes da infecção humana pelo vírus Zika.

MÉTODOS

Foi realizada uma revisão sistemática da literatura médica que consistiu na busca de artigos sobre as manifestações neurológicas causadas pelo vírus Zika. As buscas foram realizadas nos bancos de dados de literatura científica, ScienceDirect e Scielo. Essas bases de dados foram escolhidas porque garantem uma ampla pesquisa de artigos existentes sobre o tema abordado nas literaturas atuais. A revisão foi realizada usando o seguinte algoritmo de pesquisa: "Zika virus" and "Neurological manifestations" and "Diseases of the nervous system". Foram utilizados os seguintes descritores: estudos em humanos, pois

esta revisão avaliou apenas as repercussões do vírus no organismo humano após a infecção, revelando dados mais confiáveis do que em outros organismos animais; entre 2008 e 2018, pois houve maior repercussão epidemiológica devido aos surtos no território brasileiro. Não houve restrição de idioma na escolha dos artigos. Após a leitura dos títulos e resumos, foram observados estudos epidemiológicos que relatavam distúrbios neurológicos relacionados a infecções pelo vírus Zika. Os critérios de exclusão foram: revisões sistemáticas, estudos que não abordavam diretamente o tema abordado e pesquisas com animais. Três revisores (F.P.O.A.S., D.L.S.M. e J.O.S.F.) avaliaram os artigos de forma independente, buscando examinar a elegibilidade por meio de reuniões e confirmar a escolha dos estudos. Em casos de discordância em relação aos artigos selecionados, foram realizadas discussões sobre a relevância do tema e a coerência com os objetivos da pesquisa até que se chegasse a um acordo comum entre os revisores.

As diretrizes PRISMA11 (Main Items for Systematic Review Reports and Meta-analyses) sobre revisões sistemáticas explicam a importância de distinguir a qualidade e o risco de viés, ao mesmo tempo em que mantêm o foco na avaliação e no relato deste último para a realização de uma revisão sistemática. Entretanto, na revisão aqui trabalhada, o objetivo baseou-se apenas na identificação e consolidação das manifestações

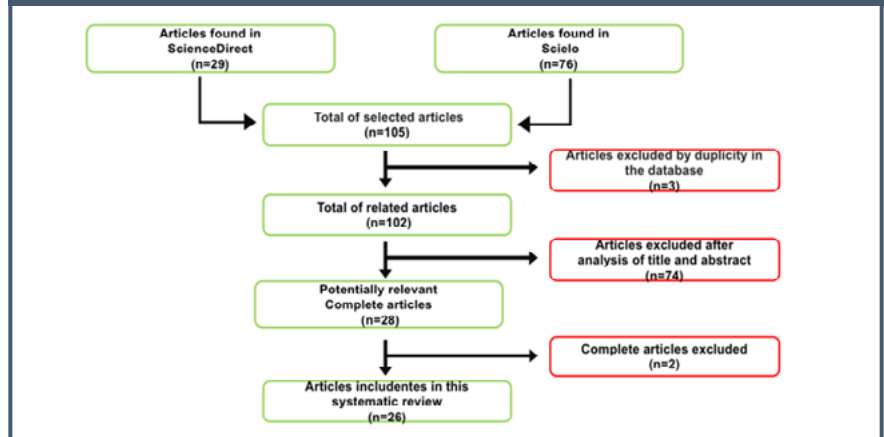
neurológicas. Assim, o principal objetivo da análise dos estudos foi avaliar sua qualidade ou risco de viés.

A extração de dados foi realizada de forma independente por três revisores (F.P.O.A.S., D.L.S.M. e J.O.S.F.) por meio de reuniões frequentes, buscando garantir que todos os dados apropriados fossem coletados. Também foi elaborada uma tabela (anexo 1) para a organização dos dados dos artigos, contendo os seguintes itens: autores, título, ano, tipo de estudo, informações sobre os sintomas neurológicos relatados no estudo e justificativa para a inclusão no estudo.

RESULTADOS

Seguindo os mecanismos de busca, foram encontrados 29 artigos nas bases de dados do ScienceDirect e 76 artigos no Scielo, dos quais 3 foram inicialmente excluídos, pois estavam presentes nas duas bases de dados, o que nos deixou com 102 artigos no total. Em seguida, esses artigos foram submetidos a uma primeira triagem, que levou em conta a leitura dos títulos e resumos. Nessa primeira triagem, foram selecionados artigos considerados potencialmente relevantes para a coleta de dados. Após a triagem, 74 artigos foram excluídos e 28 foram selecionados. Esses 28 selecionados passaram por uma segunda triagem, que levou em conta a leitura completa dos artigos. Depois disso, outros 2 artigos foram excluídos por não relatarem

Figura 1: organograma da pesquisa de revisão bibliográfica. Sobral, Ceará, Brasil, 2023



Fonte: Francisco Pedro Olimpio de Albuquerque Sales

manifestações neurológicas e 26 foram selecionados para revisão.

Um estudo se propôs a mostrar as características epidemiológicas e clínicas da infecção pelo vírus Zika em um estudo descritivo no qual a síndrome de Guillain-Barré e a microcefalia foram as principais manifestações neurológicas dessa infecção.⁽¹²⁾

Foi realizada uma pesquisa multicêntrica e prospectiva, em que 47 pacientes apresentaram manifestações da síndrome de Guillain-Barré e 2 pacientes evoluíram com sintomas característicos de encefalite. Para isso, acompanhou uma série de 49 casos de pacientes adultos gravemente enfermos com diagnóstico laboratorial de ZIKV em 16 UTIs de 8 países.⁽¹³⁾

Um estudo de caso-controle avaliou

a possível associação entre a infecção por ZIKV e a síndrome de Guillain-Barré durante um surto em Barranquilla, Colômbia, entre 2015 e 2016, além de mostrar a associação com casos de paralisia facial.⁽¹⁴⁾

Em outro estudo, mulheres grávidas com ZIKV tiveram uma associação positiva entre microcefalia e outras alterações estruturais, como calcificações, anormalidades do corpo caloso, malformações corticais e ventriculomegalia com a infecção viral do Zika.⁽¹⁵⁾

A Tabela 1 apresenta os resultados das principais manifestações neurológicas discutidas aqui em comparação com outras revisões equivalentes da literatura atual sobre manifestações neurológicas resultantes da infecção pelo vírus Zika.

Tabela 1: Artigos científicos que revelam alterações neurológicas após a infecção pelo vírus Zika. Sobral, Ceará, Brasil, 2023

AUTORES	ARTIGO	MANIFESTAÇÕES NEUROLÓGICAS
Casale ¹²	Vírus Zika: Uma doença infecciosa emergente com graves complicações perinatais e neurológicas	Síndrome de Guillain-Barré; microcefalia.
Sebastião ¹³	Doença neurológica crítica induzida pelo vírus Zika na América Latina: Síndrome de Guillain-Barré grave e encefalite.	Síndrome de Guillain-Barré; Encefalite.
Salinas ¹⁴	Síndrome de Guillain-Barré associada à doença pelo vírus Zika - Barranquilla, Colômbia, 2015-2016	Síndrome de Guillain-Barré; hiporreflexia; fraqueza nos membros inferiores ou superiores; fraqueza facial; polineuropatia desmielinizante inflamatória (AIDP); neuropatia axonal motora aguda (AMAN).

Revisão Sistemática

Francisco P.O.A. Sales, João O.S. Filho, Diego L.S. Monteiro
Zika vírus e manifestações neurológicas: uma revisão sistemática

Sanz Cortes ¹⁵	Avaliação clínica e achados cerebrais em uma coorte de mães, fetos e bebês infectados pelo vírus Zika.	Microcefalia; perda de volume cerebral; calcificações; anomalias de calosidades; malformações corticais; ventriculomegalia; microcalcificações cerebrais.
Chang ¹⁶	O surto de Zika do século 21.	Lesão cerebral; síndrome de Guillain-Barré; microcefalia.
Anaya ¹⁷	Uma análise abrangente e imunobiologia de síndromes neurológicas autoimunes durante o surto do vírus Zika em Cúcuta, Colômbia.	Síndrome de Guillain-Barré; mielite transversa; encefalite; paralisia facial periférica; mielopatia toraco-lombossacra.
Carvalho ¹⁸	Padrões de EEG do sono em bebês com síndrome congênita do vírus Zika.	Microcefalia; hipsarritmia; atividade epileptogênica interictal; assimetria de fundo.
Salinas ¹⁹	Incidência e características clínicas da síndrome de Guillain-Barré antes da introdução do vírus Zika em Porto Rico.	Síndrome de Guillain-Barré; polineuropatia.
Linden ²⁰	Resultados clínicos discordantes da infecção congênita pelo vírus Zika em gestações gemelares.	Microcefalia; ventriculomegalia; calcificações; Hipoplasia.
Peixoto ²¹	Achados de tomografia computadorizada e ressonância magnética em bebês com microcefalia potencialmente relacionada à infecção congênita pelo vírus Zika.	Microcefalia; calcificações; ventriculomegalia; alterações da fossa posterior; malformações do desenvolvimento cortical; lissencefalia; polimicrogiria; colpocefalia; hipoplasia hemisférica.
Ribeiro ²²	Microcefalia no Piauí, Brasil: um estudo descritivo durante uma epidemia de vírus Zika, 2015-2016.	Microcefalia; Calcificações; Atrófias cerebrais; Lisencefalia; Ventriculomegalia; Digenesia.
Castro ²³	Presumíveis malformações cerebrais congênitas relacionadas ao vírus Zika: o espectro dos achados de TC e RM em fetos e recém-nascidos.	Microcefalia; ventriculomegalia; redução da espessura da substância branca; simplificação grave da fissura sylviana; sulcação anormal; perda volumétrica difusa dos hemisférios cerebelares; hipoplasia cerebelar; cisterna magna aumentada.
Cabral ²⁴	Descrição clínico-epidemiológica dos nascidos vivos com microcefalia no estado de Sergipe, 2015.	Microcefalia; agenesia do corpo caloso; ysencefalia; ausência de linha média; ventriculomegalia; cefaleia.
Nascimento ²⁵	Teratógenos: uma questão de saúde pública - um panorama brasileiro.	Microcefalia; deficiência intelectual; atraso geral no desenvolvimento; deficiências intelectuais; deficiência cognitiva; déficit de atenção/hiperatividade; autismo.
Malta ²⁶	Síndrome de Guillain-Barré e outras manifestações neurológicas possivelmente relacionadas à infecção pelo vírus Zika em municípios da Bahia, 2015.	Síndrome de Guillain-Barré.
Coronell-Rodríguez ²⁷	Infecção pelo vírus Zika na gravidez, impacto fetal e neonatal.	Microcefalia; síndrome congênita do zika
Vargas ²⁸	Características dos primeiros casos de microcefalia possivelmente relacionados ao vírus Zika registrados na Região Metropolitana de Recife, Pernambuco.	Microcefalia: Calcificações cerebrais; Ventriculomegalia; Lisencefalia.

Ventura ²⁹	Achados oftalmológicos em bebês com microcefalia e presumível infecção pelo vírus Zika intra-útero.	Calcificações cerebrais; Microcefalia; Nistagmo; Alterações maculares da retina; Hipoplasia do nervo óptico; exoforia; atrofia coriorretiniana; perda do reflexo foveal.
Alves ³⁰	Crises epiléticas em crianças com síndrome congênita do vírus Zika.	Convulsão epilética; Espasmos; Convulsões tônicas generalizadas.
Souza ³¹	Ultrassom intrauterino alterado, crescimento do perímetro cefálico fetal e resultados neonatais entre casos suspeitos de síndrome congênita do Zika no Brasil.	Microcefalia.
Pinheiro ³²	Manifestações neurológicas das infecções por Chikungunya e Zika.	Meningoencefalite; Meningoencefalo-yeloradiculite; mielorradiculite; mielite; mieloneuropatia; síndrome de Guillain-Barré.
Albinagorta ³³	Saúde fetal e diagnóstico ultrassonográfico na infecção perinatal devido ao vírus Zika.	Microcefalia; Ventriculomegalia; Calcificações periventriculares e intraparenquimatosas; Agenesia ou disgenesia do corpo caloso; Alterações do desenvolvimento cortical; Atrofia cerebral; Alterações do cerebelo e tronco cerebral; Anormalidades oculares; Síndrome congênita do Zika.
Zoghbi ³⁴	A chegada do vírus Zika à Venezuela e sua possível pegada na saúde materno-infantil. Uma discussão desigualável.	Microcefalia; epilepsia; paralisia cerebral; retardo mental.
Brito ³⁵	Zika em Pernambuco: reescrevendo o primeiro surto.	Microcefalia.
Aspilcueta-Gho ³⁶	Infecção pelo vírus Zika no Peru: de uma ameaça a um problema de saúde.	Síndrome de Guillain-Barré; microcefalia.
Perret ³⁷	Zika vírus, culpado ou inocente?	Síndrome de Guillain-Barré; Microcefalia; Meningoencefalite.

DISCUSSÃO

Diferentes manifestações neurológicas foram identificadas em associação com o vírus Zika nesta revisão da literatura, tais como: Síndrome de Guillain-Barré, Microcefalia, encefalite, meningoencefalite, mielite, paralisia facial, alterações congênitas, alterações oculares, alterações radiológicas e eletroencefalográficas, entre outras manifestações que geralmente são esquecidas. Evidências têm demonstrado que a síndrome de Guillain-Barré e a microcefalia são as manifestações mais frequentemente relatadas na literatura, o que nos leva a inferir que essas são as manifestações mais prevalentes até o momento.

Corroborando com essa observação sobre o aumento do índice de microcefalia, uma revisão mostrou as principais características epidemiológicas e manifestações atípicas, principalmente neurológicas, que, embora a incidência entre o vírus Zika e a gravidez não seja bem conhecida, a microcefalia aumentou mais de 20 vezes em recém-nascidos após surtos de infecção pelo vírus Zika.⁽²⁾

Nos últimos anos, a síndrome de Guillain-Barré tem sido uma das manifestações neurológicas mais correlacionadas com a infecção pelo ZIKV. Nesta revisão, foram identificados 10 artigos nos quais essa correlação foi encontrada. No entanto, de acordo com outro estudo, a causalidade fisiopatológica entre

o ZIKV e a infecção por GBS ainda não foi comprovada e um possível mecanismo só pode ser hipotetizado.⁽¹⁾

Entre outras complicações neurológicas que não as mais prevalentes, um estudo correlaciona a infecção pelo ZIKV com o desenvolvimento de encefalite, meningoencefalite, paralisia facial e mielite.⁽⁴⁾ Esses achados corroboram esta revisão ao evidenciar a possibilidade de desenvolvimento de outros distúrbios neurológicos além daqueles normalmente relacionados a essa infecção, como microcefalia e Guillain-Barré.

Indo além na demonstração da variedade de manifestações neurológicas causadas pelo vírus Zika, uma pesquisa revela manifestações oculares resultan-

tes dessa infecção, que têm sido mais frequentes e cada vez mais bem descritas como na síndrome ocular congênita resultante do Zika. Isso pode ser devido à expansão constante das epidemias de arbovírus, mas também, em parte, à mudança climática e à globalização, que têm ocorrido com mais frequência até mesmo na Europa. ⁽³⁸⁾ Essas alterações oftálmicas também são citadas nesta revisão e, apesar do aumento dos estudos sobre essa alteração, ela ainda é uma manifestação inexplorada em relação a outras alterações neurológicas causadas pelo vírus Zika.

Analisando as alterações causadas pelo vírus Zika sob outra perspectiva, um artigo relatou que os achados de neuroimagem na síndrome congênita pelo ZIKV não são patognomônicos, mas o diagnóstico pode ser sugerido quando associado a dados clínicos compatíveis presentes. A desproporção craniofacial com aspecto microcefálico associada a calcificações predominantes na junção cortical-subcortical são os principais achados radiológicos dessa síndrome. ⁽³⁹⁾ Esses dados de imagem mostrando calcificações no SNC corroboram com os resultados presentes nesta pesquisa, que relata, entre outras alterações, achados de calcificação cranioencefálica presentes nos fetos quando pesquisados por volta do quinto mês de gestação.

Concomitante a essa avaliação por imagem, outro artigo relata a importância dos exames de imagem em associação com laboratórios durante a gestação, a fim de diagnosticar as alterações neurológicas precoces em gestantes infectadas pelo vírus Zika. Essas alterações são geralmente encontradas no tecido cerebral fetal em um ensaio de reação em cadeia da polimerase com transcriptase reversa (RT-PCR), com achados consistentes na microscopia eletrônica. ⁽⁴⁰⁾ Dessa forma, a busca por exames complementares que demonstrem alterações em achados neurológicos menos específicos, como hidrocefalia e calcificações distróficas multifocais no córtex e na substância branca subcortical, deslocamento cortical associado e inflamação focal moderada, pode ser muito útil na prevenção de complicações posteriores.

Ao final deste resumo de informações literárias e evidências científicas sobre a correlação do vírus Zika e as manifestações neurológicas decorrentes de sua infecção, ainda há uma limitação para explicar o mecanismo fisiopatológico da ação viral no tecido nervoso, apesar das manifestações já documentadas.

Em resumo, destaca-se a relevância de todas as informações contidas na pesquisa ao trazer ao conhecimento do leitor as diversas manifestações neurológicas associadas à infecção pelo vírus

Zika, muitas vezes não conhecidas pela maioria dos profissionais de saúde devido à falta de pesquisas e leituras mais aprofundadas na área. Os estudos nesse campo ainda estão focados em relatar as manifestações mais graves ou mais prevalentes da doença, deixando uma lacuna a ser preenchida sobre as outras alterações, não menos importantes, causadas por esse arbovírus.

CONCLUSÃO

A partir da revisão da literatura deste estudo, podemos concluir que a síndrome de Guillain-Barré e a microcefalia são as manifestações neurológicas mais correlacionadas com a infecção pelo vírus Zika na literatura atual. Assim, em termos de citações, podemos inferir que elas são as mais prevalentes e descritas, mas outras alterações de enumeração, não menos importantes, também ocorrem. O conhecimento da vasta modificação causada no sistema nervoso pela infecção viral do Zika sugere a adoção de intervenções terapêuticas precoces e permite novos prognósticos em relação à doença. Além de reforçar a necessidade de adoção de medidas profiláticas contra os inúmeros prejuízos funcionais e orgânicos causados no organismo humano.

REFERÊNCIAS

1. Goeijenbier M, Slobbe L, Van der Eijk A, Melo M, Koopmans M, Reusken C. O vírus Zika e o surto atual: uma visão geral. *The Nether J of Med* 2016;74(3):104-9. doi: 10.1016/j.njmed.2016.03.012.
2. Paixão ES, Barreto F, Rodrigues LC. Histórico, Epidemiologia e Manifestações Clínicas do Zika: Uma Revisão Sistemática. *American J of P Health* 2016;106(4):606-12. doi: 10.2105/AJPH.2016.303112.
3. Richmond D, Mashburn MP, Jessica L. Doença pelo vírus Zika: Relato de caso e revisão da literatura. *Pediatric E Care* 2016;32(10):705-9. doi: 10.1097/PEC.0000000000000932.
4. Pinheiro TJ, Guimarães LF, Silva MT, Soares CN. Manifestações neurológicas das infecções por Chikungunya e Zika. *View e Review* 2016;10.1590/937-43.937. doi: 10.1590/0004-282X20160138.
5. Brasil. Ministério da Saúde. Ministério da Saúde declara emergência na saúde pública do país. *Jornal Estado de Minas* 2015 Nov. Postado 11/11/15 às 18:49. Brito CA, et al. Zika em Pernambuco: reescrevendo o primeiro surto. *Rev Soc Bras Med Trop* 2016;49(5):553-58. doi: 10.1590/0037-8682-0245-2016.
6. Silasi, M. et al. Viral infections during pregnancy (Infecções virais durante a gravidez). *Am. J.Reprod. Immunol* 2015;73:199-213. doi:10.1111/aji.12355.
7. Barouch DH, Thomas SJ, Michael NL. Perspectivas para uma vacina contra o vírus Zika. *Immunity* 2017;46(2):176-82. doi: 10.1016/j.immuni.2017.02.005.
8. Mota Oliveira MT, Terzian AC, Rodrigues Silva ML, Estofolete C, Nogueira ML. Vírus transmitidos por mosquitos - o grande desafio brasileiro. *Brazilian J of Micro* 2016;47(1):48-50. doi: 10.1016/j.bjm.2016.10.008.
9. Levin SN, Lyons J. Infections of the Nervous System (Infecções do sistema nervoso). *The Amer J of Med* 2017 Sep. *American J of P Health* 2016;106(4):606-12. doi: 10.1016/j.amjmed.2017.08.020.
10. Song Sai-Yin S, Poon Wing-Shan R, Wong Cheuk-Ying S. Zika virus infection-the next wave after dengue? *Journal of the F Med Ass* 2016;115(4):226-42. doi: 10.1016/j.jfma.2016.02.002.

11. Galvão TF, Pansani TS, Harrad D. Principais itens para relatar Revisões sistemáticas e Meta-análises: A recomendação PRISMA. *Epidemiol Serv Saúde* 2015;24(2):335-42. doi: 10.5123/S1679-49742015000200017.
12. Casele T.B.; Teng M.N.; Morano J.P.; Unnasch T.; Lockwood C.J., Zika virus: An emerging infectious disease with serious perinatal and neurologic complications (Uma doença infecciosa emergente com complicações perinatais e neurológicas graves). *J Allergy Clin Immunol*. 2018 fev; 141 (2): 482-490. doi: 10.1016/j.jaci.2017.11.02.
13. Sebastián UU, Ricardo AVA, Alvarez BC, Cubides A, Luna AF, Arroyo-Parejo M et al. Doença neurológica crítica induzida pelo vírus Zika na América Latina: Síndrome de Guillain-Barré grave e encefalite. *Journal of critical care* 2017 Dec; 42:275-281. doi: 10.1016/j.jccr.2017.07.038.
14. Salinas JL, Walteros DM, Styczynski A, Garzón F, Quijada H, Bravo E et al. Zika virus disease-associated Guillain-Barré syndrome-Barranquilla, Colômbia 2015-2016. *J Neurol Sci*. 2017 Oct 15;381:272-277. doi: 10.1016/j.jns.2017.09.001.
15. Sanz Cortes M, Rivera AM, Yopez M, Guimaraes CV, Diaz Yunes I, Zarutskie A et al. Clinical assessment and brain findings in a cohort of mothers, fetuses and infants infected with ZIKA virus. *Am J Obstet Gynecol*. 2018 Apr; 218 (4): 440 e 1- 440 e 36. doi: 10.1016/j.ajog.2018.01.012.
16. Chang C; Ortiz K; Ansari A; Gershwin ME. The Zika outbreak of the 21st century (O surto de Zika no século 21). *J Autoimmun*. 2016 Apr;68:1-13. doi: 10.1016/j.jaut.2016.02.006.
17. Anaya JM, Rodríguez Y, Monsalve DM, Vega D, Ojeda E, González-Bravo D et al. A comprehensive analysis and immunobiology of autoimmune neurological syndromes during the Zika virus outbreak in Cúcuta, Colômbia. *J Autoimmun*. 2017 Feb;77:123-138. doi: 10.1016/j.jaut.2016.12.007.
18. Carvalho MDCG, Miranda-Filho DB, van der Linden V, Sobral PF, Ramos RCF, Rocha M W, et al. Sleep EEG patterns in infants with congenital Zika virus syndrome. *Clin Neurophysiol*. 2017 Jan;128(1):204-214. doi: 10.1016/j.clinph.2016.11.004.
19. Salinas JL, Major CG, Pastula DM, Dirlikov E, Styczynski A, Luciano CA et al. Incidence and clinical characteristics of Guillain-Barré syndrome before the introduction of Zika virus in Puerto Rico. *J Neurol Sci*. 2017 Jun 15;377:102-106. doi: 10.1016/j.jns.2017.04.006.
20. Linden VV, Linden HV Junior, Leal MC, Rolim EL Filho, Linden AV, Aragão MFV et al. Resultados clínicos discordantes da infecção congênita pelo vírus Zika em gestações gemelares. *Arq Neuropsiquiatr*. 2017 Jun;75(6):381-386. doi: 10.1590/0004-282X20170006.
21. Peixoto AA, Freitas SB, Ciosaki MM, Nogueira L, Santos OT. Achados de tomografia computadorizada e ressonância magnética em bebês com microcefalia potencialmente relacionada à infecção congênita pelo vírus Zika. *Radiol Bras*. 2018 Mar-Abr;51(2):119-122. doi: 10.1590/0100-3984.2016.0135.
22. Ribeiro IG, Andrade MR, Silva JM, Silva ZM, Costa MAO, Vieira MADCES et al. Microcefalia no Piauí, Brasil: estudo descritivo durante a epidemia do vírus Zika, 2015-2016. *Epidemiol Serv Saude*. 2018 Feb 1;27(1). doi: 10.5123/S1679-49742018000100002.
23. Castro JDV, Pereira LP, Dias DA, Aguiar LB, Maia JCN, Costa JIFD et al. Presumíveis malformações cerebrais congênicas relacionadas ao vírus Zika: o espectro de achados de TC e RM em fetos e recém-nascidos. *Arq Neuropsiquiatr*. 2017 Oct;75(10):703-710. doi: 10.1590/0004-282X20170134.
24. Cabral CM, Nóbrega MEBD, Leite PLE, Souza MSF, Teixeira DCP, Cavalcante TF et al. Descrição clínico-epidemiológica dos nascidos vivos com microcefalia no estado de Sergipe, 2015. *Epidemiol Serv Saude*. 2017 Abr-Jun;26(2):245-254. doi: 10.5123/S1679-49742017000200002.
25. Nascimento TM, Melo DG, Morbioli GG, Carrilho E, Vianna FS, Silva AA. Teratôgenos: uma questão de saúde pública - um panorama brasileiro. *Genet Mol Biol*. 2017 Apr-Jun;40(2):387-397. doi: 10.1590/1678-4685-GMB-2016-0179.
26. Malta JAMS, Vargas A, Leite PL, Percio J, Coelho JE, Ferraro AHA et al. Síndrome de Guillain-Barré e outras manifestações neurológicas possivelmente relacionadas à infecção pelo vírus Zika em municípios da Bahia, 2015. *Epidemiol. Serv. Saúde, Brasília*, 26(1), jan-mar 2017. doi: 10.5123/s1679-49742017000100002.
27. Coronell-Rodríguez W, Arteta-Acosta C, Suárez-Fuentes MA, Burgos-Rolon MC, Rubio-Sotomayor MT, Sarmiento-Gutiérrez M. et al. Zika virus infection in pregnancy, fetal and neonatal impact. *Rev Chilena Infectol* 2016; 33 (6): 665-673. doi: 10.4067/S0716-10182016000600009.
28. Vargas A, Saad E, Dimech GA, Santos RH, Sivini MAVC, Albuquerque LC et al. Características dos primeiros casos de microcefalia possivelmente relacionados ao vírus Zika registrados na Região Metropolitana de Recife, Pernambuco. *Epidemiol. Serv. Saúde, Brasília*, 25(4), out-dez 2016. doi: 10.5123/s1679-49742016000400003.
29. Ventura CV, Maia M, Ventura BV, Linden VV, Araújo EB, Ramos RC et al. Achados oftalmológicos em bebês com microcefalia e presumível infecção intra-uterina pelo vírus Zika. *Arq Bras Oftalmol*. 2016;79(1):1-3. doi: 10.5935/0004-2749.20160002.
30. Alves LV, Cruz DDCS, Linden AMCV, Falbo AR, Mello MJG, Paredes CE et al. Crises epilêpticas em crianças com síndrome congênita do vírus Zika. *Rev. Bras. Saúde Matern. Infant., Recife*, 16 (Supl. 1): S27-S31 nov., 2016. doi: 10.1590/1806-9304201600s100003.
31. Souza ASR, Souza AI, Faquin SLL, Neto OGS, Honorato E, Mattos AGL et al. Alterações na ultrassonografia intrauterina, no crescimento do perímetro cefálico fetal e nos resultados neonatais entre casos suspeitos de síndrome congênita do Zika no Brasil. *Rev. Bras. Saúde Matern. Infant., Recife*, 16 (Supl. 1): S7-S15 nov., 2016. doi: 10.1590/1806-9304201600s100002.
32. Pinheiro TJ, Guimarães LF, Silva, MT, Soares, CN. Manifestações neurológicas das infecções por Chikungunya e Zika. *Arq Neuropsiquiatr* 2016;74(11):937-943. doi: 10.1590/0004-282x20160138.
33. Albinagorta RO, Díaz-Vela, MP. Saúde fetal e diagnóstico ultrassonográfico na infecção perinatal devido ao vírus Zika. *Journal of Medical Ultrasound (Revista de Ultrassom Médico)*. Volume 24, Edição 3, Setembro de 2016, Páginas 89-92. doi: S2304-51322017000100009.
34. Zoghbi N, López, A. The arrival of Zika virus to Venezuela and its possible footprint in mother-child health. Uma discussão inigualável. *Epidemiologia en Acción*. Jul 2016; 14 (1): 67-73.
35. Brito CAA, Brito CCM, Oliveira AC, Rocha M, Atanásio C, Asfora C et al. Zika em Pernambuco: reescrevendo o primeiro surto. *Rev. Soc. Bras. Med. Trop.* vol.49 no.5 Uberaba Sept./Out. 2016. doi: 10.1590/0037-8682-0245-2016.
36. Aspilcueta-Gho D, Villafane CB, Menel M, Sánchez C, Yberico JGC. Zika infection in Peru: from threat to health problem (Infecção por zika no Peru: de ameaça a problema de saúde). *Rev. peru. ginecol. obstet.* vol.63 no.1 Lima Jan./Mar. 2017. pid: S2304-51322017000100007
37. Perret C. Zika virus, guilty or innocent? *Rev. chil. infectol.* vol.33 no.2 Santiago Apr. 2016. doi: 10.4067/S0716-10182016000200008.
38. Merle H, Donnio A, Jean-Charles A, Guyomarch J, Hage R, Najjoulah F et al. Ocular manifestations of emerging arboviruses: Dengue, Chikungunya, vírus Zika, vírus do Nilo Ocidental e febre amarela. Volume 41, Edição 6, Junho de 2018, Páginas e 235 - e 243. doi: 10.1016/j.jfo.2018.05.002
39. Ribeiro BNF, Muniz BC, Gasparetto EL, Ventura N, Marchiori E. Congenital Zika syndrome and neuroimaging findings: what do we know so far? *Radiol Bras*. 2017 Set/Out;50(5):314-322. doi: 10.1590/0100-3984.2017.0098.
40. Mlakar J, Korva S, Tul N, Popovic M, Poljsak-Prijatelj M, Mraz J et al. Zika Virus Associated with Microcephaly. *N Engl J Med* 2016; 374:951-958. doi: 10.1056/NEJMoa1600651.