

Zika Vírus na gestação

Zika Virus in pregnancy

Glauceire Marquez Franco¹
Larissa Campos Braga¹
Liza Dias Baptista Amaral¹

RESUMO

A infecção congênita pelo zika vírus (ZIKV) tornou-se uma pandemia em meados de 2015 e é considerada uma emergência em saúde pública de interesse mundial, no que tange à prevalência, transmissão e possíveis sequelas neurológicas fetais. O artigo busca realizar uma revisão sobre a infecção do ZIKV na gestação e suas consequências para o feto. Realizada revisão a partir de estudos qualitativo, retrospectivo e documental, baseando-se em levantamento de produções científicas publicadas entre 2016 e 2018. Por meio da estratégia de busca, localizou-se 194 artigos, dos quais 28 foram selecionados para redação final. Conclui-se que as alterações ultrasonográficas, advindas de infecção no primeiro e segundo trimestre, são devidas à ação viral direta, efeito de imunoglobulinas e alterações na placentação. As alterações fetais são sobretudo as neurológicas, cardíacas e oftalmológicas. Gestantes com infecção comprovada, ou suspeitada, devem ser acompanhadas até o parto. Os investimentos em medicamentos e vacinas devem ser continuados.

ABSTRACT

Congenital zika virus (ZIKV) infection has become pandemic by mid-2015 and is considered a public health emergency of global concern with regard to prevalence, transmission and possible fetal neurological sequelae. The article aims to review the ZIKV infection in pregnancy and its consequences for the fetus. A review was carried out based on a qualitative, retrospective and documental studies, based on a survey of scientific productions published between 2016 and 2018. Through the search strategy, 194 articles were found, of which 28 were selected for final writing. It is concluded that ultrasonographic changes, due to infection in the first and second trimester, are due to direct viral action, immunoglobulins effect and changes in placentation. Fetal alterations are especially those neurological, cardiac and ophthalmologic. Pregnant women with proven or suspected infection should be followed up until delivery. Investments in drugs and vaccines should be continued.

Descritores:

Zika Vírus
Infecção;
Gravidez;
Ultrassonografia

Keywords:

Zika virus
infection;
Pregnancy;
Ultrasonography

1. Pontifícia Universidade Católica de Goiás, Goiânia, GO, Brasil. **Autor correspondente:** Larissa Campos Braga - Rua 235, 76, 74175-120, Setor Leste Universitário, Goiânia, GO, Brasil. lari_1057@hotmail.com **Data de Submissão:** 04/06/2018. **Data de Aprovação:** 05/082018.

INTRODUÇÃO

Ao final de 2015, uma rápida disseminação da infecção pelo ZIKV foi observada no Brasil, com um número cumulativo de infecções, estimado pelo Ministério da Saúde, de 440.000 a 1.300.000⁽¹⁾ e, concomitantemente associado à infecção gestacional, foi observado aumento no número de recém-nascidos microcefálicos.⁽²⁾

Considerando a infecção pelo ZIKV uma pandemia e uma emergência em saúde pública, esta revisão objetivou levantar artigos sobre a infecção pelo ZIKV e sua prevalência, novas descobertas, formas de transmissão, suas manifestações clínicas, ultrassonográficas e as consequências para o feto. As evidências desses estudos serão fundamentais para a busca de estratégia de manejo futuro desses pacientes.

MÉTODOS

Esta revisão foi baseada em produções científicas publicadas entre 2016 e 2018. Realizaram-se buscas na Biblioteca Virtual em Saúde e no US National Library of Medicine National Institutes of Health (PubMed). Utilizaram-se descritores: “zika vírus infection”, “fetal

anomaly”, “microcephaly”, “pregnancy”, e os mesmos em português: “infecção pelo zika vírus”, “anormalidade fetal”, “microcefalia”, “gravidez”.

Foram elegíveis artigos disponíveis on-line, acesso gratuito da publicação, produções entre janeiro de 2016 e abril de 2018. Excluíram-se textos inacessíveis, tanto pelo local de pesquisa como pela biblioteca da universidade, aqueles referentes a recém-nascidos e aqueles que não contemplaram o tema. A escolha dos artigos foi realizada por dois pesquisadores independentes para evitar viés de seleção, com uma revisão final realizada por um 3º pesquisador.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Mediante estratégia de busca, 196 artigos foram localizados. Destes, 105 foram excluídos por não abordarem o tema e/ou serem textos informais, 58 por terem apenas o abstract disponível e suas informações já serem abordadas em outros artigos previamente selecionados e 3 na confecção final do artigo, cujos conteúdos se repetiam em relação aos demais artigos (Figura 1). Dessa forma, 30 artigos foram utilizados para a revisão (Quadro 1).

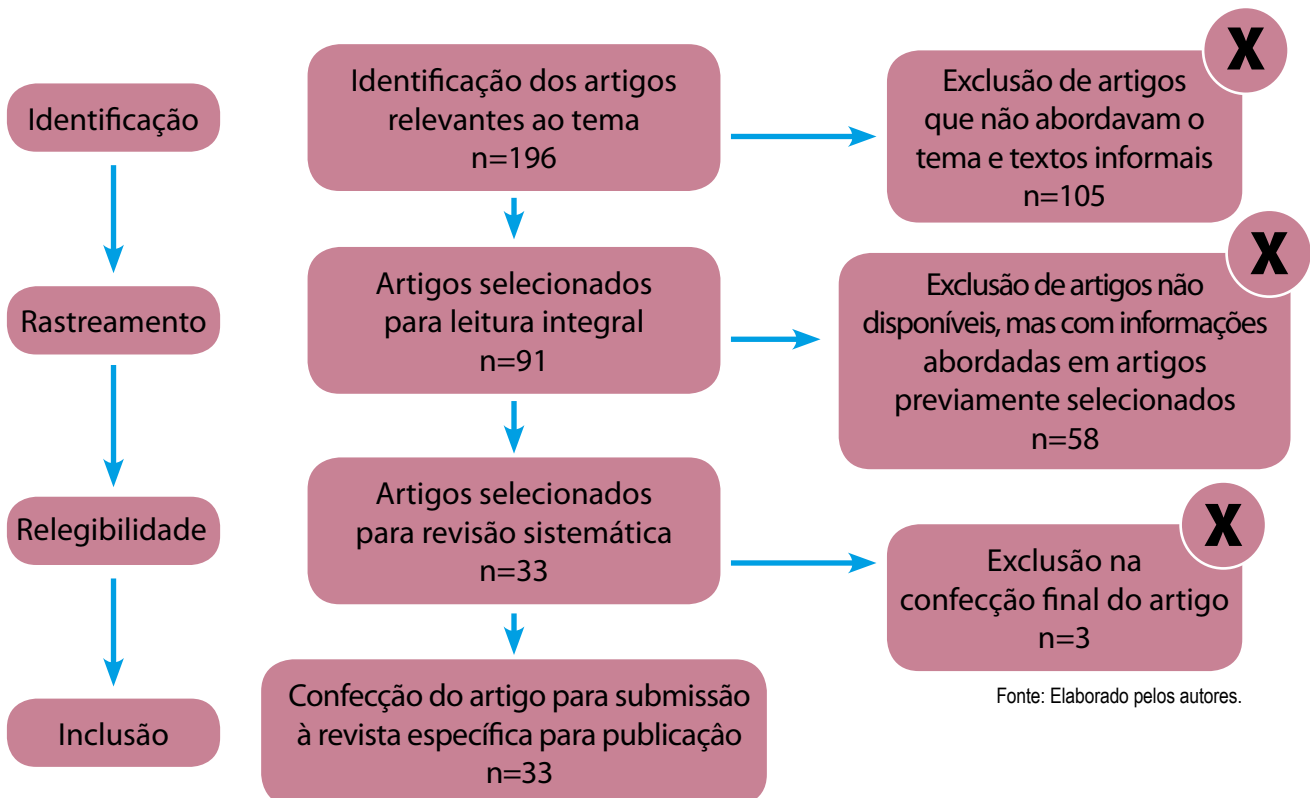


Figura 1. Diagrama do fluxo de identificação, rastreamento, elegibilidade e inclusão dos estudos para revisão



Quadro 1. Características dos estudos incluídos na revisão

Autores	Periódico	Ano	Local	Tipo de Estudo	Evidência
Simões <i>et al.</i> ⁽²⁾	Rev Assoc Med Bras	2016	Brasil	Revisão de literatura	A (1A) *
Martines <i>et al.</i> ⁽³⁾	Lancet	2016	Brasil	Série de casos (n=5)	C †
Reefhuis <i>et al.</i> ⁽⁴⁾	Emerg Infect Dis	2016	EUA	Estudo coorte (n~192.000)	B (2B) ‡
Ticconi <i>et al.</i> ⁽¹⁾	Pathog Glob Health	2016	Itália	Revisão de literatura	A (1A)
Zanluca <i>et al.</i> ⁽⁵⁾	Mem Inst Oswaldo Cruz	2015	Brasil	Relato de casos (n=8)	C
Ludlow <i>et al.</i> ⁽⁶⁾	Acta Neuropathol.	2016	EUA/Alemanha	Artigo original	B (2C) §
Flores <i>et al.</i> ⁽⁷⁾	Cleve Clin J Med	2016	EUA	Artigo revisão	B (2A)
Abbasi ⁽⁸⁾	J Ayub Med Coll Abbottabad	2016	Paquistão	Editorial	D ¶
Freitas <i>et al.</i> ⁽⁹⁾	JAMA Ophthalmol.	2016	EUA	Série de casos (n=29)	C
Ventura <i>et al.</i> ⁽¹⁰⁾	Arq Bras Oftalmol.	2016	Brasil	Série de casos (n=10)	C
Brasil <i>et al.</i> ⁽¹¹⁾	N Engl J Med.	2016	EUA	Estudo coorte (n=345)	B (2B)
Souza <i>et al.</i> ⁽¹²⁾	Cad Saúde Pública	2016	Brasil	Estudo coorte (n=684)	B (2B)
Tang ⁽¹³⁾	Arch Microbiol.	2016	EUA	Revisão	B (2A)
Vogel ⁽¹⁴⁾	Science	2016	EUA	Estudo original	D
Rolfe <i>et al.</i> ⁽¹⁵⁾	Cell Biosci	2016	EUA	Estudo de casos	B (2C)
Lucchese e Kanduc ⁽¹⁶⁾	Autoimmun Rev	2016	EUA	Artigo revisão	B (2A)
Aragao <i>et al.</i> ⁽¹⁷⁾	BMJ	2016	Reino Unido	Série de casos (n=23)	C
Krauer <i>et al.</i> ⁽¹⁸⁾	PLoS Med	2017	EUA	Artigo revisão	B (2A)
Hajra <i>et al.</i> ⁽¹⁹⁾	Am J Reprod Immunol.	2017	EUA	Artigo revisão	B (2A)
Hirsch <i>et al.</i> ⁽²⁰⁾	PLoS Pathog	2018	EUA	Artigo revisão	B (2C)
Li <i>et al.</i> ⁽²¹⁾	Viruses	2018	EUA	Artigo revisão	B (2C)
Alvarado-Socarras <i>et al.</i> ⁽²²⁾	Travel Med Infect Dis	2018	EUA	Artigo revisão	B (2A)

Autores	Periódico	Ano	Local	Tipo de Estudo	Evidência
Lowe <i>et al.</i> ⁽²³⁾	Int J Environ Res Public Health	2018	Reino Unido	Artigo revisão	B (2A)
Pereira <i>et al.</i> ⁽²⁴⁾	J Turk Ger Gynecol Assoc	2018	Turquia / Brasil	Artigo revisão	B (2A)
Mesci <i>et al.</i> ⁽²⁵⁾	Sci Rep	2018	EUA	Artigo original	B (2C)
Calvet <i>et al.</i> ⁽²⁶⁾	BMC Infect Dis	2018	EUA	Estudo coorte (n=1.300)	B (2B)
Singh <i>et al.</i> ⁽²⁷⁾	Front Microbiol	2018	EUA	Artigo revisão	B (2A)
Culshaw <i>et al.</i> ⁽²⁸⁾	F1000Res	2018	Reino Unido	Artigo revisão	B (2A)
Ministério da Saúde ⁽²⁹⁾	SUS	2015	Brasil	Relato SUS	C
Pacheco <i>et al.</i> ⁽³⁰⁾	N Engl J Med	2016	Colômbia	Estudo coorte (n=65.726)	B (2B)

Fonte: Elaborado pelos autores. *1A Revisão Sistemática de Ensaios Clínicos Controlados Randomizados; || 2A Revisão Sistemática de Estudos de Coorte; ‡ 2B Estudo de Coorte; § 2C Observação de Resultados Terapêuticos (outcomes research). Estudo Ecológico; † C Relato de Casos; ¶ D Opinião de Especialistas (Oxford Centre for Evidence – based Medicine)

ORIGEM E HISTÓRIA

O ZIKV é um vírus DNA membro da família *Flaviviridae*, gênero *Flavivirus*; transmitido pelos mosquitos do gênero *Aedes*, comumente o *Aedes aegypti*. Foi isolado em macacos *rhesus* na floresta Zika em Uganda em 1947 e posteriormente em humanos, em 1954, também em Uganda. Causou infecções esporádicas em humanos na África e Ásia até 2007, quando ocorreram surtos na Micronésia e Polinésia Francesa e, em 2015, a transmissão autóctone do vírus foi detectada no Brasil, pioneiro da epidemia nas Américas, espalhando-se pelas Américas do Sul e Central.^(2,3,19)

Em outubro de 2015, o Ministério da Saúde⁽²⁹⁾ brasileiro reportou o crescimento de vinte vezes na taxa de defeitos de nascimento, particularmente microcefalia. Em Pernambuco, mais de 3500 recém-nascidos com microcefalia foram relatados naquele ano, sendo 267 reportados em um estudo de coorte de 2016 por Souza *et al.*⁽¹²⁾ No início de 2016, a ONU relatou 31 países onde a transmissão vetorial estava ocorrendo e, ao final, 67 países eram sede de transmissão autóctone do ZIKV. Em fevereiro de 2018, 85 países haviam documentado infecções pelo ZIKV, 49 destes nas Américas.^(4,18,22)

MECANISMOS DE TRANSMISSÃO

Quanto à transmissão pelo vetor, o *Aedes aegypti* é considerado o principal vetor em áreas urbanas. Viajantes devem prevenir de serem picados por até 3 semanas do retorno de uma área de risco, devido à possibilidade do vírus estar presente no sangue deste indivíduo e este ser fonte de disseminação.^(23,24) Artigos mostram que o uso de repelentes, roupas de mangas compridas e ar refrigerado auxiliam na prevenção pessoal contra o mosquito.⁽²⁴⁾ Quanto à transmissão vertical, uma pesquisa revela um risco estimado de 0,88 a 13,2% nos casos de infecção viral no primeiro trimestre.⁽²³⁾

Pacheco *et al.*⁽³⁰⁾ não observaram nenhum caso de microcefalia em fetos/neonatos de mulheres infectadas durante o terceiro trimestre – mais de 90% de um subgrupo de 1.850 mulheres grávidas foram infectadas durante o terceiro trimestre de gravidez e nenhum recém-nascido com aparente anormalidade, incluindo microcefalia, foi identificado, sugerindo que o dano fetal ocorra, principalmente, no início da gravidez.⁽³⁰⁾ Quanto à transmissão sexual, o primeiro caso foi relatado em 2011, e em 2016, foi reconhecida como causa de infecção pelo CDC (Centro de Controle e Prevenção de Doenças). O vírus pode ser transmitido por pessoas



infectadas antes, durante ou depois dos sintomas, ou até mesmo na ausência destes.⁽²⁴⁾ Ambos os sexos são afetados e todas as formas de sexo estão inclusas.

A concentração viral no sêmen é maior do que em qualquer outra secreção,⁽²⁶⁾ sendo o RNA ZIKV identificado por até 62 dias, mesmo que a doença se desenvolva dentro de 19 dias após a relação sexual.⁽²⁴⁾ O uso de preservativos (condom) é a forma de interromper a transmissão sexual. Mulheres devem utilizá-lo por 8 semanas após sintomatologia ou sorologia positiva e os homens, por 6 meses.⁽²⁶⁾

A transmissão por transfusão sanguínea foi relatada no Brasil em 2016, no entanto é difícil ter comprovação em áreas endêmicas expostas a mosquitos.⁽²³⁾ Quanto à amamentação, ZIKV foi detectado no leite materno, porém nenhum caso foi reportado. Portanto, o aleitamento não é contraindicado.⁽⁷⁾

MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

A infecção clínica é leve com sintomas que duram até uma semana. Apresenta-se febre baixa, rash cutâneo pruriginoso, cefaleia, artralgia, mialgia e sintomas “flu like” durante o período agudo.⁽⁸⁾

Há evidências de que a doença em mulheres com sorologia negativa para ZIKV difere daquelas com sorologia positiva: aquelas com sorologia negativa apresentavam mais náuseas, vômitos, fadiga, mialgia, sintomas respiratórios e febre.⁽¹¹⁾ Já mulheres com teste positivo apresentavam maior irritação conjuntival e erupção pruriginosa-maculopapular.⁽¹¹⁾

Duas principais complicações são citadas, a síndrome de Guillan-Barré⁽⁹⁾ e a síndrome Congênita do Zika. A maioria das mulheres grávidas infectadas pelo ZIKV gera bebês normais, mas, em uma minoria (5%), os recém-nascidos sofrem de distúrbios neurológicos congênitos permanentes.⁽²¹⁾

DIAGNÓSTICO

Detecta-se o RNA do ZIKV via transcriptase reversa em tempo real (rRT-PCR) no soro dentro de 5 dias a partir do início dos sintomas. O RNA ZIKV também pode ser detectado na urina com títulos mais altos e por um período maior do que no sangue (dentro de 7-20 dias dos sintomas).⁽²⁴⁾

Os anticorpos séricos, imunoglobulina IgM, podem ser detectados a partir do quinto dia dos sintomas por ELISA ou imunofluorescência, sendo estes não ZIKV-específicos. A reatividade cruzada com outros flavivírus é comum e impede o diagnóstico em indivíduos com infecções pelo vírus da dengue e chikungunya, e aqueles vacinados contra a febre amarela.⁽²⁴⁾ Os testes de anticorpos IgM positivos para ZIKV devem ser confirmados usando o teste de neutralização por redução de placa (PRNT), específico para a infecção por ZIKV. Atualmente, esse teste não está disponível no Brasil, exceto em locais de pesquisa.⁽²⁴⁾

SÍNDROME CONGÊNITA DO ZIKA

Agrupa recém-nascidos/fetos com anormalidades cerebrais, microcefalia, anormalidades oculares (caracterizadas por lesões maculares/perimaculares e nervo óptico)^(9,10), disfunções do sistema nervoso central (SNC), contraturas articulares e surdez neurossensorial.⁽²³⁾ A microcefalia é definida como perímetro cefálico (PC) ≤ 2 ou ≤ 3 desvios padrões (DP) abaixo da média ou menor que o 3º ou 5º percentil.^(12,24)

Estudos conduzidos no Brasil para monitorar a microcefalia fetal usando ultrassonografia (USG)⁽⁶⁾ indicaram que a microcefalia era grave em 73,7% dos pacientes (com PC < 5 DP abaixo do valor médio esperado para a idade gestacional). Apenas 10,5% dos fetos apresentavam apenas microcefalia, enquanto 89,5% apresentavam ainda outras malformações do SNC, incluindo calcificações parenquimatosas/periventriculares (63,2%), ventriculomegalia simétrica/assimétrica (47,4%), anormalidades cerebelares (42,1%) e atrofia cortical (15,8%),⁽²⁴⁾ além de predominância de paquigiria/polimicrogria nos lobos frontais.⁽¹⁷⁾ Outras anormalidades foram desproporção craniofacial, agenesia/hipoplasia do corpo caloso, pé torto congênito, oligoâmnio, calcificação cardíaca, hepatomegalia, hiperflexão do segundo e terceiro dedos e artrogripose.⁽¹⁷⁾ Os achados ultrassonográficos do estudo foram normais até as 24 semanas.

Portanto, USG normal não descarta a possibilidade da infecção e gestantes com infecção comprovada ou suspeitada devem ser acompanhadas até o momento do parto.^(6,24) Embora o diagnóstico de microcefalia no período pré-natal possa ser difícil no início da gestação, ela pode ser detectada no segundo trimestre (18-20 semanas).⁽¹²⁾ Caso o PC apresente-se com 2 DP abaixo

do valor médio esperado para idade gestacional e sexo ou malformações do SNC, deve-se encaminhar a gestante para realizar neuroimagem e descartar outras causas de sobreposição de infecções.^(12,24)

A grávida deve ser orientada sobre a realização da amniocentese para detectar o RNA do ZIKV pela rRT-PCR no líquido amniótico.⁽²⁴⁾ Os achados de ressonância magnética (RM) são semelhantes aos relatados nas USG, no entanto, as anormalidades cerebrais, como polimicrogiria; lissencefalia, paquigiria, mielinização anormal e alterações na substância branca e no córtex cerebral são melhor avaliadas na RM. Contudo, a sensibilidade na detecção de calcificações cerebrais intraparenquimatosas ainda é maior na USG.⁽²⁴⁾

FISIOPATOLOGIA

Os defeitos congênitos podem ser decorrentes de uma resposta inflamatória placentária que afeta o desenvolvimento fetal ou de uma infecção viral direta do feto por meio de transferência transplacentária, ou ambas.⁽¹³⁾ Zanluca *et al.*⁽⁵⁾ identificaram ZIKV em macrófagos placentários - indício da transmissão do vírus ao feto no útero.

Os macrófagos placentários humanos e do citotrofoblasto podem ser infectados de forma produtiva pelo ZIKV em cultura, o que provoca uma resposta mediada por interferon tipo I e a produção de citocinas pró-inflamatórias. Essas infecções comprometem a integridade placentária, podendo retardar o fornecimento de nutrientes⁽¹⁴⁾ e permitir o acesso viral ao feto.⁽¹³⁾

O estudo de Hirsch *et al.*⁽²⁰⁾, no qual macacas rhesus grávidas foram infectadas com ZIKV, evidenciou que, mesmo com o crescimento aparentemente normal, houve infecção fetal-placentária-materna persistente com redução da oxigenação nas vilosidades placentárias, causando vasculite uterina e dano placentário, corroborando com demais alterações inflamatórias.⁽²⁰⁾

Duas teorias principais de como a infecção pelo ZIKV do cérebro do feto em desenvolvimento poderia acarretar no hipodesenvolvimento cortical seriam: a morte das células progenitoras neurais (NPCs) – causando morte celular por apoptose, autofagia e perturbação das camadas corticais⁽²⁴⁾ ou pela

desregulação na replicação; e a infecção poderia afetar a arquitetura cerebral durante o período crítico da corticogênese, afetando as células gliais radiais, reguladoras chave do desenvolvimento do córtex cerebral.⁽¹³⁾ Evidenciou-se que NPCs ativam vias do sistema imune pró-inflamatórias após infecções virais, representando mecanismo pelo qual o vírus poderia induzir a propagação de um ambiente pró-inflamatório citotóxico e morte celular.⁽¹⁵⁾

Lucchese e Kanduc⁽¹⁶⁾ entenderam o compartilhamento de poliproteínas do ZIKV com peptídeos de proteínas humanas que, quando alteradas, associam-se à microcefalia e calcificações cerebrais. Esses resultados destacam uma vasta semelhança entre componentes virais e humanos, sendo a infecção por ZIKV uma fonte considerável de reações cruzadas, e possível fonte de sequelas neuropatológicas.⁽¹⁶⁾

O conhecimento disponível sugere, portanto, que o ZIKV tem um forte neurotropismo, é capaz de replicar e persistir no cérebro fetal e exercer dano sobre os neurônios pós-migratórios intermediários e diferenciados no neocórtex, que sofrem uma perda apoptótica, enquanto as células bem diferenciadas, como as células primitivas na matriz germinal, parecem não ser afetadas ou são relativamente poupadas.⁽¹⁾

VACINAÇÃO E MEDICAMENTOS ANTI-VIRAIS

Várias estratégias de vacinas foram consideradas protetivas, incluindo vacinas de DNA, RNA, vírus vivo atenuado, inativado e partículas semelhantes a vírus. Demonstrou-se que algumas vacinas podem bloquear a transmissão do ZIKV ao feto de camundongos prenhes, estando estas atualmente nos estágios iniciais de testes clínicos em humanos.⁽²⁸⁾ Mais de 40 candidatas para vacinas foram anunciadas como estando em estudos pré-clínicos.⁽²⁷⁾

O Sofosbuvir (SOF), um inibidor do análogo nucleotídico da RNA polimerase-dependente de RNA da hepatite C, foi apontado como protetor contra o ZIKV *in vitro* e *in vivo*. Mesci *et al.*⁽²⁵⁾ evidenciou a neuroproteção pelo SOF pós-infecção viral – diminuindo a carga viral num modelo de rato imunodeficiente. Além disso, o tratamento em ratas grávidas pós-infecção pelo ZIKV com esse produto foi tolerado e impediu a transmissão vertical do vírus para o feto.⁽²⁵⁾



CONCLUSÃO

As alterações ultrassonográficas no feto - microcefalia, calcificações parenquimatosas/periventriculares, ventriculomegalia, anormalidades cerebelares, atrofia cortical e paquigiria/polimicrogiria- advindas de infecção pelo ZIKV no primeiro e segundo trimestre de gravidez, devem-se à ação viral direta, de imunoglobulinas e alterações na placentação, levando a repercussões neurológicas, cardíacas e oftalmológicas.

Gestantes com infecção comprovada ou suspeita devem ser acompanhadas até o momento do parto. Investimentos em medicamentos e vacinas devem ser continuados.

REFERÊNCIAS

- Ticconi C, Pietropoli A, Rezza G. Zika virus infection and pregnancy: what we do and do not know. *Pathog Glob Health*. 2016;110(7-8):262-8. doi: 10.1080/20477724.2016.1234804
- Simões R, Buzzini R, Bernardo W, Cardoso F, Salomão A, Cerri G. Zika virus infection and pregnancy. *Rev Assoc Med Bras*. 2016;62(2):108-15. doi: 10.1590/1806-9282.62.02.108
- Martines RB, Bhatnagar J, de Oliveira Ramos AM, Davi HPF, Iglezias SD, Kanamura CT, et al. Pathology of congenital Zika syndrome in Brazil: a case series. *Lancet*. 2016;388(10047):898-904. doi: 10.1016/S0140-6736(16)30883-2
- Reefhuis J, Gilboa SM, Johansson MA, Valencia D, Simeone RM, Hills SL, et al. Projecting month of birth for at-risk infants after zika virus disease outbreaks. *Emerg Infect Dis*. 2016;22(5):828-32. doi: 10.3201/eid2205.160290
- 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. doi: 10.1590/0074-02760150192
- Ludlow M, Kortekaas J, Herden C, Hoffmann B, Tappe D, Trebst C, et al. Neurotropic virus infections as the cause of immediate and delayed neuropathology. *Acta Neuropathol*. 2016;131(2):159-84. doi: 10.1007/s00401-015-1511-3
- Flores MS, Burgess TH, Rajnik M. Zika virus: a primer for clinicians. *Cleve Clin J Med*. 2016;83(4):261-70. doi: 10.3949/ccjm.83a.16027
- Abbasi AU. Zika virus infection; Vertical transmission and foetal congenital anomalies. *J Ayub Med Coll Abbottabad*. 2016;28(1):1-2.
- Freitas BP, Dias JRO, Prazeres J, Sacramento GA, Ko AI, Maia M, et al. Ocular findings in infants with microcephaly associated with presumed Zika virus congenital infection in Salvador, Brazil. *JAMA Ophthalmol*. 2016 Feb 9. doi: 10.1001/jamaophthalmol.2016.0267. [Epub ahead of print]
- Ventura CV, Maia M, Ventura BV, van der Linden V, Araújo EB, Ramos RC, et al. Ophthalmological findings in infants with microcephaly and presumable intra-uterus Zika virus infection. *Arq Bras Oftalmol*. 2016;79(1):1-3. doi: 10.5935/0004-2749.20160002
- Brasil P, Pereira JP Jr, Moreira ME, Ribeiro Nogueira RM, Damasceno L, Wakimoto M, et al. Zika virus infection in pregnant women in Rio de Janeiro. *N Engl J Med*. 2016;375(24):2321-34. doi: 10.1056/NEJMoa1602412
- Souza WV, Araújo TVB, Albuquerque MFPM, Braga MC, Ximenes RAA, Miranda-Filho DB, et al. Microcefalia no Estado de Pernambuco, Brasil: características epidemiológicas e avaliação da acurácia diagnóstica dos pontos de corte adotados para notificação de caso. *Cad Saúde Pública*. 2016;32(4):e00017216. doi: 10.1590/0102-311X00017216
- Tang BL. Zika virus as a causative agent for primary microencephaly: the evidence so far. *Arch Microbiol*. 2016;198(7):595-601. doi: 10.1007/s00203-016-1268-7
- Vogel G. Infectious disease. Evidence grows for Zika virus as pregnancy danger. *Science*. 2016;351(6278):1123-4. doi: 10.1126/science.351.6278.1123
- Rolfe AJ, Bosco DB, Wang J, Nowakowski RS, Fan J, Ren Y. Bioinformatic analysis reveals the expression of unique transcriptomic signatures in Zika virus infected human neural stem cells. *Cell Biosci*. 2016;6:42. doi: 10.1186/s13578-016-0110-x
- Lucchese G, Kanduc D. Zika virus and autoimmunity: from microcephaly to Guillain-Barré syndrome, and beyond. *Autoimmun Rev*. 2016;15(8):801-8. doi: 10.1016/j.autrev.2016.03.020
- Aragao 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. doi: 10.1136/bmj.i1901
- Krauer F, Riesen M, Reveiz L, Oladapo OT, Martínez-Vega R, Porgo TV, et al. Zika virus infection as a cause of congenital brain abnormalities and Guillain-Barré Syndrome: systematic review. *PLoS Med*. 2017;14(1):e1002203. doi: 10.1371/journal.pmed.1002203
- Hajra A, Bandyopadhyay D, Heise LR, Bhadra R, Ball S, Hajra SK. Zika and pregnancy: a comprehensive review. *Am J Reprod Immunol*. 2017;77(2):e12607. doi: 10.1111/aji.12607
- Hirsch AJ, Roberts VHJ, Grigsby PL, Haese N, Schabel MC, Wang X, et al. Zika virus infection in pregnant rhesus macaques causes placental dysfunction and immunopathology. *Nat Commun*. 2018;9(1):263. doi: 10.1038/s41467-017-02499-9
- Li S, Armstrong N, Zhao H, Hou W, Liu J, Chen C, et al. Zika virus fatally infects wild type neonatal mice and replicates in central nervous system. *Viruses*. 2018;10(1):E49. doi: 10.3390/v10010049
- Alvarado-Socarras JL, Idrovo AJ, Contreras-García GA, Rodríguez-Morales AJ, Audcent TA, Mogollon-Mendoza AC, et al. Congenital microcephaly: a diagnostic challenge during Zika epidemics. *Travel Med Infect Dis*. 2018;23:14-20. doi: 10.1016/j.tmaid.2018.02.002
- Lowe R, Barcellos C, Brasil P, Cruz OG, Honório NA, Kuper H, et al. The Zika virus epidemic in Brazil: from discovery to future implications. *Int J Environ Res Public Health*. 2018;15(1):E96. doi: 10.3390/ijerph15010096
- Pereira AM, Monteiro DLM, Werner H, Daltro P, Fazecas T, Guedes B, et al. Zika virus and pregnancy in Brazil: What happened? *J Turk Ger Gynecol Assoc*. 2018;19(1):39-47. doi: 10.4274/jtgg.2017.0072
- Mesci P, Macia A, Moore SM, Shiryayev SA, Pinto A, Huang CT, et al. Blocking Zika virus vertical transmission. *Sci Rep*. 2018;8(1):1218. doi: 10.1038/s41598-018-19526-4
- Calvet GA, Kara EO, Giozza SP, Bôtto-Menezes CHA, Gaillard P, de Oliveira Franca RF, et al. Study on the persistence of Zika virus (ZIKV) in body fluids of patients with ZIKV infection in Brazil. *BMC Infect Dis*. 2018;18(1):49. doi: 10.1186/s12879-018-2965-4
- Singh RK, Dhama K, Khandia R, Munjal A, Karthik K, Tiwari R, et al. Prevention and control strategies to counter Zika virus, a special focus on intervention approaches against vector mosquitoes-Current updates. *Front Microbiol*. 2018;9:87. doi: 10.3389/fmicb.2018.00087
- Culshaw A, Mongkolsapaya J, Screaton G. The immunology of Zika virus. *F1000Res*. 2018;7:203. doi: 10.12688/f1000research.12271.1
- Ministério da Saúde [Internet]. Ministério da Saúde divulga boletim epidemiológico [Microcefalia: epidemiological bulletin of the Ministry of Health]. 2015 [cited 2016 Jan 23]. Available from: <http://portalsms.saude.gov.br/noticias/agencia-saude/20805-ministerio-da-saude-divulga-boletim-epidemiologico>
- Pacheco O, Beltrán M, Nelson CA, Valencia D, Tolosa N, Farr SL, et al. Zika virus disease in Colombia – preliminary report. *N Engl J Med*. 2016 Jun 15. doi: 10.1056/NEJMoa1604037. [Epub ahead of print]