



Faculdade Pernambucana de Saúde

Lia Sara Fonseca da Silva

**SÍNDROME CONGÊNITA DO ZIKA VÍRUS:
PERFIL MATERNO E DOS ACHADOS DAS
MALFORMAÇÕES ENCEFÁLICAS RELACIONADAS A
INFECÇÃO POR TRIMESTRE GESTACIONAL**

Recife, 2018.



Faculdade Pernambucana de Saúde

**SÍNDROME CONGÊNITA DO ZIKA VÍRUS:
PERFIL MATERNO E DOS ACHADOS DAS
MALFORMAÇÕES ENCEFÁLICAS RELACIONADAS A
INFECÇÃO POR TRIMESTRE GESTACIONAL**

Trabalho de Conclusão de Curso da acadêmica Lia Sara Fonseca da Silva, aluna do 8º período do curso de Fisioterapia da Faculdade Pernambucana de Saúde (FPS) sob a orientação de Ana Carla Gomes Botelho e Marcela Raquel de Oliveira Lima.

Recife, 2018.

IDENTIFICAÇÃO

ACADÊMICA:

Lia Sara Fonseca da Silva

Estudante do 8º (oitavo) Período de Fisioterapia da Faculdade Pernambucana de Saúde (FPS). Telefone: (81) 979107656. E-mail: liasara.fonseca11@gmail.com

ORIENTADORA:

Ana Carla Gomes Botelho

Mestre em Saúde Materno Infantil pelo IMIP. Fisioterapeuta do Centro de Reabilitação do IMIP e Tutora da Faculdade Pernambuca de Saúde – FPS. Telefone: (81) 988474900.

Email: anacbotelho@hotmail.com

CO-ORIENTADORA:

Marcela Raquel De Oliveira Lima

Mestre em Patologia pela UFPE. Coordenadora do Centro de Reabilitação do Instituto de Medicina Integral Prof. Fernando Figueira – IMIP e Tutora da Faculdade Pernambucana de Saúde – FPS. Telefone: 992923383. E-mail: marcelaraquelol@gmail.com.

COLABORADOR:

Julia Pereira Machado de Lucena

Estudante do 8º período do curso de Fisioterapia da Faculdade Pernambucana de Saúde (FPS); Telefone: (81) 99702.8741. Email: julianamachado_29@hotmail.com

LOCAL DE REALIZAÇÃO DO PROJETO: Centro de Reabilitação Professor Ruy Neves Baptista – Instituto de Medicina Integral Professor Fernando Figueira (IMIP).

RESUMO

Objetivo: Descrever o perfil clínico das mães e das crianças com síndrome congênita zika vírus e caracterizar os achados da tomografia computadorizada através das malformações encefálicas por infecção do trimestre gestacional.

Métodos: Estudo do tipo descritivo observacional de caráter retrospectivo, realizado no Centro de Reabilitação e Medicina Física Prof. Ruy Neves Baptista do Instituto de Medicina Integral Prof. Fernando Figueira (IMIP), em Recife - PE. Foram coletados dados maternos e da criança, A partir disso, foi traçado o perfil das malformações encefálicas e perfil clínico das mães.

Resultados: Foram avaliadas 50 mães e crianças. A maior parte das mães (96,0%) foi sintomática durante o período gestacional. Destas maior parte frequentou o ensino médio tendo completado (72%), possuíam uma renda familiar de 1 salário mínimo (62%), eram solteiras (44%), e residiam na Zona Urbana de Pernambuco (76%). Todas as crianças apresentaram uma ou mais malformações encefálicas em destaque as calcificações encefálicas que estava presente em todas;

Conclusão: A variação das malformações encefálicas culminaram independente do trimestre de infecção da mãe ao Vírus Zika, ressaltando o número maior de achados no primeiro trimestre. Sugere-se novos estudos que correlacione as malformações encefálicas com trimestre gestacional da infecção das crianças com diagnóstico da Síndrome Congênita do Zika Vírus.

Palavras-Chave: Zika Virus; Anomalias Congênitas; Gravidez;

ABSTRACT

Objective:

To describe the clinical profile of mothers and children with congenital zika virus syndrome and to characterize the findings of computed tomography through brain lesions due to pregnancy trimester infection.

Methods: Retrospective observational descriptive study, conducted at the Center for Rehabilitation and Physical Medicine Prof. Ruy Neves Baptista of the Institute of Integral Medicine Prof. Fernando Figueira (IMIP), in Recife - PE. Maternal and child data were collected. Based on this, the profile of the brain malformations and the clinical profile of the mothers

Results: Fifty mothers and children were evaluated. The majority of mothers (96.0%) were symptomatic during the gestational period. Most of them attended high school (72%), had a family income of 1 minimum wage (62%), were single (44%) and lived in the urban area of Pernambuco (76%). All the children presented one or more brain malformations in particular the cerebral calcifications that were present in all;

Conclusion: The variation of the cerebral encephalic formations culminated independent of the trimester of infection of the mother to the Virus Zika, emphasizing the greater number of findings in the first quarter. We suggest new studies that correlate brain malformations with gestational trimester of infection in children diagnosed with Congenital Zika Virus Syndrome.

Keywords: Zika Virus; Congenital Abnormalities; Pregnancy

I. INTRODUÇÃO

Segundo o Ministério da Saúde foi confirmado no Brasil o primeiro caso de transmissão do Zika vírus em abril de 2015¹, cerca de 148.905 casos suspeitos da doença foram notificados no Brasil, no ano de 2016.

De acordo com o Ministério da Saúde do Brasil, no período entre 22 de outubro de 2015 a 4 de junho de 2016, foi notificado o total de 7.830 casos suspeitos de microcefalia e de outras malformações do sistema nervoso central (SNC), dentre esses casos, 1.551 casos de microcefalia foram confirmados por meio de exames clínicos, radiológicos e/ou laboratoriais², a microcefalia é uma malformação congênita na qual o encéfalo não se desenvolve de maneira esperada, o perímetro cefálico dos recém-nascidos é menor que dois desvios-padrões da média para idade e sexo². Em 2018, até a Semana Epidemiológica de número 16, em relação a gravidez, foram confirmados 278 casos³.

No estado de Pernambuco, em Outubro de 2015 foi relatado um aumento de recém-nascidos com microcefalia: 26 casos em três semanas. A Secretaria Estadual de Saúde de Pernambuco alertou e notificou o sistema de vigilância nacional, onde foram relatadas trinta e oito mães de 38 recém-nascidos com microcefalia, destas que foram entrevistadas, 24 relataram erupção cutânea durante a gravidez, as mães relataram que não tiveram exposição na gravidez a álcool, drogas, radiação e afins⁴.

Cerca de 75% a 80% das pessoas infectadas pelo vírus do Zika não apresentam sintomatologia. Quando aparecem, os sinais e sintomas são semelhantes aos da Dengue e da Chikungunya como em menor gravidade: Inchaço no corpo, cefaleia, febre, artralgia, mialgia, conjuntivite, prostração e rash maculopapular pruriginoso^{5,6}. As crianças cujo as mães apresentaram rash e outros sintomas no período da gestação apresentaram sinais e sintomas do que é denominado Síndrome Congênita do Zika Vírus(SCZV) dentre eles

microcefalia pós-natal, ventriculomegalia, calcificações, paquigiria, artrogripose, entre outros^{7,8}.

Alguns estudos relatam que o contágio ^{9,10,11} da mãe com o vírus do Zika no primeiro e segundo trimestre relaciona-se com o maior risco e gravidade das manifestações dos sintomas apresentado pelas crianças, no entanto ainda não é consistente esta relação entre o período de infecção da mãe pelo vírus do zika e os sinais e sintomas apresentados pela criança. Diante desse contexto, o objetivo desse estudo foi descrever o perfil clínico das mães das crianças com síndrome congênita do zika vírus e caracterizar os achados da tomografia computadorizada através das malformações encefálicas por infecção do trimestre gestacional.

II. MÉTODOS

O presente estudo foi do tipo descritivo, observacional de caráter retrospectivo, desenvolvido no período de Maio de 2018 a Junho de 2018, foi realizada no Centro de Reabilitação Prof. Ruy Neves Baptista do Instituto de Medicina Integral Prof. Fernando Figueira (IMIP) em Recife – PE, aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos (CEP) do Instituto de Medicina Integral Prof. Fernando Figueira (IMIP). O presente estudo está atrelado ao projeto pesquisa do grupo de reabilitação interdisciplinar da equipe do Centro de Reabilitação do IMIP e foi realizado após aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos do IMIP (CEP – IMIP) sob o número CAAE 56247916.7.0000.

Foram incluídas no estudo crianças de ambos os sexos, com idades entre 12 e 15 meses, acompanhadas no centro de reabilitação pela equipe de fisioterapia ou em algum outro tratamento, que possuíssem diagnóstico de Síndrome Congênita do Zika Vírus. O critério de diagnóstico utilizado foi baseado no Protocolo do Ministério da Saúde¹². As mães que englobaram os critérios de inclusão foram entrevistadas através de um questionário padronizado para colhimento de suas informações e de seus respectivos filhos.

A coleta de dados deu-se inicialmente através de uma busca na lista de pacientes que estavam realizando algum tratamento no Centro de Reabilitação, após isso, as mães foram convidadas (por telefone ou presencialmente) a participar da pesquisa, após isto foram esclarecidos quanto o proposito do estudo e a importância da sua participação no mesmo.

Após a assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE), para todos os participantes inclusos no estudo foi preenchido um formulário padronizado onde continham as seguintes informações da mãe como: nome, idade, renda familiar, nível de escolaridade, estado civil, procedência, assistência pré-natal, idade gestacional, e,

trimestre de contaminação pelo vírus. E informações da criança: nome, registro, idade, sexo, peso, sintomas morfológicos (calcificação, atrofia, ventriculomegalia, fissura, hipoplasia, polimicrogiria). A partir disso, os dados foram analisados para verificar a relação entre os fatores que estavam associados com a gravidade da SCZV das crianças de acordo com trimestre de gestação que as mães foram contaminadas pelo vírus do Zika. Os dados foram calculados utilizando o programa Excel 2010.

III. RESULTADOS

Durante o período de coleta de dados, foram convocadas para responder o questionário de avaliação 50 mães de crianças diagnosticadas com SCZV, dessas, sendo que 48 apresentaram sintomas relacionados a infecção por Zika Vírus e 2 assintomáticas.

Em relação às características maternas coletadas, a média de idade foi de 27,55 ($\pm 6,7$) variando de 17 a 40 anos. A maioria das mães frequentou o ensino médio tendo completado (72%), tinham renda familiar de 1 salário mínimo (62%), eram solteiras (44%), casadas (44%), e residiam na Zona Urbana de Pernambuco (76%). Conforme o período gestacional, 90% realizaram 6 ou mais consultas de pré-natal e 96% das mães apresentaram nesse período da gravidez, sintomas relacionados ao zika vírus (febre, rash, artralgia, conjuntivite) Tabela 1.

Tabela 1: Caracterização da amostra de cinquenta mães de crianças com SCZV. IMIP, Pernambuco, 2016 - 2017.

Variável	N	%
Escolaridade		
Ens. Fundamental 1	2	0,4
Ens. Fundamental 2	8	16,0
Ens. Médio	36	72,0
Ens. Superior	4	0,8
Renda Familiar		
< 1 Salário mínimo	8	16,0
1 Salário mínimo	31	62,0
1 a 3 Salários mínimo	11	22,0
Estado Civil		
Casada	22	44,0
Solteira	22	44,0
União Estável	5	10,0
Divorciada	1	0,2
Procedência		
Zona Urbana	38	76,0
Zona Rural	12	24,0
Assistência ao Pré-natal		
Nenhuma	1	0,2
Até 3 consultas	2	0,4
3 a 5 consultas	2	0,4
6 ou mais consultas	45	90,0
Histórico gestacional		
Assintomáticas	2	0,4
Sintomáticas	48	96,0

Legenda: N = número de crianças; % = frequência relativa

A maior porcentagem de infecção das mães pelo Zika Vírus foi no primeiro trimestre de gravidez (56%), seguida do segundo trimestre (18%), terceiro trimestre (4%), respectivamente. Havendo duas mães assintomáticas durante a gravidez (4%). Na tabela 2 podem ser observadas as principais alterações encontradas na tomografia computadorizada das crianças que as genitoras foram infectadas.

Quanto as características da tomografia computadorizada, no primeiro trimestre possuíam calcificações em uma ou mais regiões do encéfalo, destas se destacaram as cortico/subcorticais (75%), periventriculares (32,14%), gânglios da base (39,28%) e Lobo Frontal (35,71%). Todavia alguns exames foram descritos como calcificação não

especificadas. Outros achados que mereceram destaques foram: Ventriculomegalia (78,57%), Fissura (28,57%) e Polimicrogiria (25%).

Quanto ao segundo trimestre as crianças possuíam achados clínicos semelhantes ao do primeiro trimestre, todavia, com resultados estatístico diferente, calcificações que se destacaram cortico/subcortical (77,78%), periventriculares (77,78%), gânglios da base (44,44%) e lobo frontal (44,44%). Achados clínicos distintos de calcificações foram encontrados como: ventriculomegalia (66,67%) e Polimicrogiria (27,78%).

No ultimo semestre nota-se uma diferença de achados clínicos dos dois semestres anteriores, os locais de calcificações se mostraram em cortico/subcortical (100%) e gânglio da base (100%). Um achado que apresentou um número estatístico significativo foi dado pela ventriculomegalia(100%).

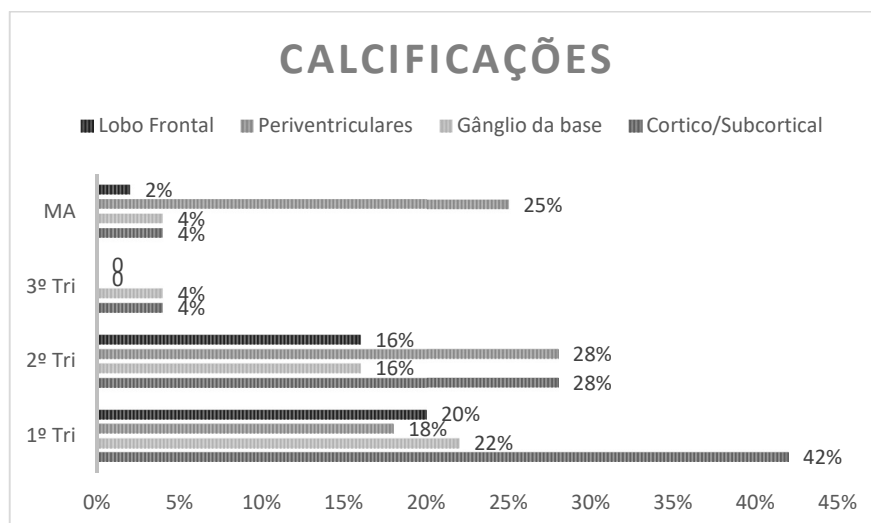
Foram avaliadas crianças e mães que não apresentaram sintomas do vírus em nenhum momento do pré natal, os sinais clínicos encontrados na tomografia foram dados por calcificações cortico/subcortical (100%), periventricular (50%), Gânglio da base (100%), lobo frontal (50%) e parietal (50%). Outro achado com significância estatística foi dado pela ventriculomegalia (100%).

Tabela 2 Resultados da Tomografia Computadorizada de Crânio de 50 crianças com Síndrome Congênita do Zika Vírus IMIP, Pernambuco, 2016 – 2017

Variável	Primeiro		Segundo		Terceiro		MA	
	N	%	N	%	N	%	N	%
Mães Infectadas	28	100	18	100	2	100	2	100,0
Calcificações								
Difusas/ não especificadas	21	75,00	2	11,11	0	00,00	2	100,0
Córtico/subcorticais	21	75,00	14	77,78	2	100,0	2	100,0
Gânglios da base	11	39,28	8	44,44	2	100,0	2	100,0
Lobo frontal	10	35,71	8	44,44	0	00,00	1	50,00
Lobo parietal	8	28,57	6	33,33	0	00,00	1	50,00
Periventriculares	9	32,14	14	77,78	0	00,00	1	50,00
Talâmicas	2	07,14	0	00,00	0	00,00	0	00,00
Lobo temporal	0	00,00	2	11,11	0	00,00	1	50,00
Lobo occipital	1	03,57	0	00,00	0	00,00	0	00,00
Ventriculomegalia	22	78,57	12	66,67	2	100,0	2	100,0
Hipoplasia cerebelar	8	28,57	4	22,22	0	00,00	0	00,00
Polimicrogiria	7	25,00	5	27,78	0	00,00	0	00,00
Fissura Sylviana	8	28,57	2	11,11	1	50,00	1	50,00
Atrofia Córtico-subcortical	2	07,14	1	5,55	0	00,00	0	00,00

Legenda: N = número de crianças; % = frequência relativa

Figura 1. Calcificações achadas na Tomografia Computadorizada de Crânio de 50 crianças com Síndrome congênita do zika vírus IMIP, Pernambuco, 2016 – 2017



Dentre os principais achados da tomografia computadorizada as calcificações foram os mais presentes em todos os trimestres, tanto nas mães sintomáticas quanto nas assintomáticas, todas as crianças apresentaram calcificações em uma ou mais regiões do encéfalo, como pode ser observada na figura 1.

IV. DISCUSSÃO

Com a marca de mil dias¹³ dos primeiros casos da síndrome congênita do zika vírus, as pesquisas revelam o poder de destruição do zika vírus no sistema nervoso central. Apesar de cerca de 70 a 80%¹⁴ dos casos de infecção pelo vírus do Zika serem assintomáticos, na amostra apresentada a maioria das mães foi sintomática durante o período de infecção.

Com relação aos fatores maternos, a maioria das mães residia em zona urbana. Essa frequência corrobora com a distribuição geográfica dos casos de SCZV, segundo o último informe da Secretaria Executiva de Vigilância em Saúde de Pernambuco¹⁵, que aponta as regiões I, II, IV e VI, e com maior número de crianças com diagnóstico confirmado, com 228, 28, 75 e 28 casos respectivamente.

Quanto ao nível escolar das mães, a maioria (72%) possuía ensino médio completo, corroborando com o estudo de Abreu et al¹⁶. Tendo em vista que a escolaridade pode vir a refletir nas condições socioeconômicas da mãe, a renda familiar da maioria das mães correspondia a um salário mínimo, correspondendo ao estudo de Almeida et al 2004¹⁷ e Andrade et al 2001¹⁸ trás também valores semelhantes de renda familiar das mães.

Dentre as principais malformações encefálicas apresentadas pelas crianças com Síndrome Congênita do Zika Vírus nos achados de tomografia computadorizada de Crânio todas apresentaram calcificações. Calcificação equivale à deposição de sais de Cálcio em locais que não são calcificados normalmente, a calcificação pode ser dada por necrose caseosa especialmente na infância¹⁹.

Estudos destacam que as calcificações encontradas na tomografia computadorizada de crianças com Zika Vírus, foram encontradas em toda a amostra, em destaque calcificações no lobo frontal, gânglios da base, córtico-subcortical e periventriculares, assim corroborando como demais estudos^{20, 21}.

Vale destacar que as calcificações estiveram presentes no primeiro trimestre gestacional das mães, destas, a cortico/subcortical, gânglios da base, lobo frontal e periventricular. Podendo estar relacionados com epilepsia, esquizofrenia distúrbio do movimento da linguagem, demência, sinais piramidais, quadros psiquiátricos e distúrbios de equilíbrio^{22, 23, 24}.

No terceiro trimestre os achados de calcificação persistiram, todavia em um número menor, sendo es em gânglios da base e lobo frontal, corroborando com outros estudos²⁵. Todavia a mesma não corrobora com estudos que descrevem a infecção no terceiro trimestre de gravidez possuem um menor risco de lesões.

Segundo Guido LMS et al 2017²⁶ as alterações cerebrais mais severas da Síndrome Congênita do Zika ocorrerem no primeiro trimestre da gestação, fase em que o desenvolvimento do feto está em seu ápice neuronal, logo após do segundo e o terceiro trimestre da gestação as alterações morfofisiológicas do feto já se encontram em grau menor devido sua formação neuronal está completa. Confirmando com esse estudo, qual de acordo com o passar dos trimestres houve diminuição de malformações encefálicas.

Com relação às características das crianças com mães assintomáticas, neste estudo expressas em um número menor que os demais, não se sabe se existe um risco maior de lesões nessas crianças com mães assintomáticas. As calcificações foram descritas principalmente na região córtico-subcortical que indicam forte correlação com o Zika Vírus, por serem únicas entre as demais síndromes congênicas e genéticas. Quanto à

localização nos lobos, obtiveram maiores percentis, o frontal e o parietal concordando com a literatura^{27, 28}.

No estudo de Nunes ML et al 2016²⁹, revela que a infecção em mulheres no primeiro trimestre gestacional apresentaram filhos com diferentes quadros da síndrome congênita do zika vírus, alguns leves outros mais graves. O que corrobora com os resultados da presente pesquisa quando se observa a variedade das malformações encefálicas para o mesmo trimestre gestacional.

Diante desta variabilidade de malformações e conseqüentemente quadros clínicos para as crianças com Síndrome Congênita do Zika Vírus, pesquisas investigam a ausência monogênica, ou seja, o envolvimento de mais de um gene responsável pela infecção e grande da Síndrome Congênita do Zika Vírus.

V. CONCLUSÃO

A variabilidade das malformações encefálicas foi observada nos resultados das crianças com diagnóstico da Síndrome Congênita do Zika Vírus, independentemente da infecção do trimestre gestacional, todavia um número maior de achados encefálicos foi encontrado nas crianças com genitoras infectadas no primeiro trimestre gestacional.

Com relação ao perfil das mães, a maioria possuía como origem região urbana, com nível econômico de pelo menos um salário mínimo, menores de 40 anos e em sua maioria apresentaram algum sintoma do vírus durante a gravidez.

Sugerimos novos estudos que correlacione as malformações encefálicas com trimestre gestacional da infecção das crianças com diagnóstico da Síndrome Congênita do Zika Vírus.

VI. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Monitoramento dos casos de dengue, febre de Chikungunya e febre pelo vírus Zika até a Semana Epidemiológica 16, 2016. Boletim Epidemiológico Vol. 47 N° 20 2016.
2. Zika Epidemiological Update – 9 junho 2016. Washington, D.C.: PAHO/WHO; 2016 Pan American Health Organization • www.paho.org • © PAHO/WHO, 2016.
3. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Boletim Epidemiológico. Monitoramento dos casos de dengue, febre de Chikungunya e doença aguda pelo vírus Zika até a semana epidemiológica 16/2018. 2018; 48:1-15.
4. Teixeira MG, da Conceição N Costa M, de Oliveira WK, Nunes ML, Rodrigues LC. The epidemic of Zika virus-related microcephaly in Brazil: detection, control, etiology, and future scenarios. *Am J Public Health* 2016;106:601-605.
5. Atif M, Azeem M, Sarwar MR, et al. Zika virus disease: a current review of the literature. *Infection*. 2016;44:695–705.
6. Aziz H, Zia A, Anwer A, et al. Zika virus: global health challenge, threat and current situation. *J Med Virol*. 2017;89:943–51.
7. Aragão MFVV, Holanda AC, Brainer-Lima AM, et al. Nonmicrocephalic infants with congenital Zika syndrome suspected only after neuroimaging evaluation compared with those with microcephaly at birth and postnatally: how large is the Zika virus “iceberg”. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2017;38:1427–34.
8. Aragão MFVV, Brainer-Lima AM, Holanda AC, et al. Spectrum of spinal cord, spinal root, and brain MRI abnormalities in congenital Zika syndrome with and without arthrogyriposis. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2017;38:1045–53.

9. Atif M, Azeem M, Sarwar MR, et al. Zika virus disease: a current review of the literature. *Infection*. 2016;44:695-705.
10. Klase ZA, Khakhina S, Schneider AB, et al. Zika fetal neuropathogenesis: etiology of a viral syndrome. *PLoS Negl Trop Dis*. 2016;10:e0004877.
11. Ticconi C, Pietropoli A, Rezza G. Zika virus infection and pregnancy: what we do and do not know. *Pathog Glob Health*. 2016; 110:262-8.
12. Ministério da Saúde (BR), Secretaria de Atenção à Saúde. Diretrizes de estimulação precoce: crianças de zero a 3 anos com atraso no desenvolvimento neuropsicomotor decorrente de microcefalia. Brasília: Ministério da Saúde, 2016.
13. Zika Em Mil Dias *Jornal do Comercio* . 13 de março de 2018. <http://especiais.jconline.ne10.uol.com.br/zikaemmildias/>. (Acessado em: 21 de junho de 2018).
14. Ventura CV, Maia M, Travassos SB, Martins TT, Patriota F, Nunes ME, et al. Risk Factors Associated With the Ophthalmoscopic Findings Identified in Infants With Presumed Zika Virus Congenital Infection. *JAMA ophthalmology*. 2016;134(8):912-8.
15. Secretaria Executiva de Vigilância em Saúde de Pernambuco. Informe Técnico – nº 03/2018. Síndrome congênita relacionada à infecção pelo vírus Zika. Período de Referência: SE 30/2015 (26/07/15 a 01/08/15) a SE 17/2018 (22 a 28/04/18).
16. Abreu T T, Novais MCM, Guimarães ICB. Children with Microcephaly associated with Zika Virus Congenital Infection : Clinical and Epidemiological Characteristics in a Tertiary Hospital. *Rev. Ciênc. Méd. Biol., Salvador*, v. 15, n. 3, p. 426-433, set./dez. 2016 .
17. Almeida, S.D.M. & Barros, M.B.A. Atenção à Saúde e Mortalidade Neonatal: estudo caso-controle realizado em Campinas, SP. *Rev. Bras. Epidemiol*. Vol. 7, Nº 1, p. 22-35, jan/fev 2004.

18. Andrade, C.L.T. & Szwarcwald C. L. Análise espacial da mortalidade neonatal precoce no Município do Rio de Janeiro, 1995-1996. Cad. Saúde Pública, Rio de Janeiro, 17(5):1199-1210, set-out, 2001.
19. Pereira, FEL. Degenerações, morte celular, lesões do interstício, cicatrização, regeneração. In: Filho BG. Bogliolo Patologia. 8.ed.1908-1981 (editor! Geraldo Brasileiro Filho. - 8.ed. - Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2011.
20. Moore CA, Staples JE, Dobyns WB, Pessoa A, Ventura CV, Fonseca EB, et al. Characterizing the Pattern of Anomalies in Congenital Zika Syndrome for Pediatric Clinicians. JAMA pediatrics. 2016.
21. Moura da Silva AA, Ganz JS, Sousa PD, Doriqui MJ, Ribeiro MR, Branco MD, et al. Early Growth and Neurologic Outcomes of Infants with Probable Congenital Zika Virus Syndrome. Emerging infectious diseases. 2016;22(11):1953-6.
22. Tedrus G M A S, Fonseca L C, Nogueira E,J. Calcificações dos núcleos da base e crises epilépticas: relato de caso. Rev Ciênc Méd 2005;14:303-306.
23. Manyam BV, Walters AS, Narla KR. Bilateral striopallidodentate calcinosis: clinical characteristics of patients seen in a registry. Mov Disord 2001;16:258-264.
24. Taxer F, Haller R, König P. Clinical early symptoms and CT findings in Fahr syndrome. Nervenarzt 1986;57:583-588.
25. Monica, T. C.; Batista, I. N. ; Marinho, A. R. K. ; Duarte, R. C. B. ; Lima, L. J. B. ; Mitsuka-Breanó, R ; Navarro, I. T. ; Picanco, N. J. A. ; Franco, M. C. A. ; Bichara, C. N. C. . Coinfecção Congênita de Zika e Toxoplasmose em Criança Albina. In: XX Congresso Brasileiro de Infectologia, 2017, Rio de Janeiro. XX Congresso Brasileiro de Infectologia, 2017.

26. Guido L.M.S; Medeiros M.N.C; Tenório P.B; Arruda I.T.S. Alterações Morfofisiológicas da microcefalia em decorrência da infecção pelo Zika Vírus. In: II Congresso Brasileiro de Ciências da Saúde, 2017, Campina Grande.
27. Ribeiro, I. G.; Andrade, M. R. ; Silva, J. M. ; Silva, Z. M. ; Costa, M. A. O. ; Vieira, M. A. C. E. S. ; Batista, F. M. A. ; Guimaraes, H. ; Wada, M. Y. ; Saad, E. Microcefalia no Piauí, Brasil: estudo descritivo durante a epidemia do vírus Zika, 2015-2016. *Epidemiologia e serviços de saúde*. 27, p. 1-10, 2018.
28. Arago MFV, van der Linden V, Brainer-Lima AM, Coeli RR, Rocha MA, Sobral da Silva P, 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.
29. Nunes ML; Carlini, C. R. ; Marinowic, D. ; Kalil N, F. ; Fiori, H. H. ; Scotta, M. C. ; Zanella, P. L. A. ; Soder, R. B. ; Dacosta, JC . Microcephaly and Zika virus: a clinical and epidemiological analysis of the current outbreak in Brazil. *Jornal de Pediatria (Impresso)*, v. 92, p. 230-240, 2016.