

# DESCRIÇÃO DAS PRINCIPAIS MALFORMAÇÕES NEUROLÓGICAS RELACIONADAS A MICROCEFALIA CAUSADA POR ZICA VÍRUS E POSSIBILIDADES ATUAIS DE INTERVENÇÃO: REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

Regiane Batista Tullio Sousa<sup>1</sup>, Sergio Ayama<sup>2</sup>, Silvia Regina Pinheiro Malheiros<sup>2</sup>,  
Michele Figueira Nunes<sup>2</sup>

## RESUMO

**INTRODUÇÃO:** Microcefalia congênita é uma anomalia neurológica em que o encéfalo não se desenvolve adequadamente, e o perímetro cefálico mostra-se inferior tanto pela idade gestacional, quanto ao sexo do recém-nascido e tem sido associada nos últimos anos à infecção pelo ZIKV (ZIKV). **OBJETIVO:** Identificar as principais malformações neurológicas causadas por infecção intrauterina por ZIKV em humanos e em modelos experimentais; e caracterizar as intervenções atuais para tratamento e prevenção das condições decorrentes da infecção intrauterina por ZIKV em humanos. **MÉTODO:** Revisão bibliográfica nas base de dados PubMed e BVS, utilizando como palavras-chave os termos “ZIKV”, “microcefalia” e “alterações neurológicas” e os equivalentes em inglês. Para aumentar a especificidade da pesquisa foi utilizado o operador booleano E/AND. **RESULTADOS:** Foram encontrados 4474 artigos, dos quais 578 apresentavam os 3 termos juntos. Entretanto foram selecionados apenas 9 artigos que se encaixavam nos critérios de inclusão para o presente estudo. **CONCLUSÃO:** As principais malformações neurológicas causadas por infecção pelo ZIKV em humanos e em modelos experimentais se dão principalmente por alterações estruturais do sistema nervoso durante a gestação e essas alterações vão depender do momento da infecção. A intervenção precoce, incluindo a fisioterapia, pode auxiliar no desenvolvimento psicomotor de lactentes acometidos com a síndrome já que uma vacina segura e eficaz para a prevenção ainda não está desenvolvida.

**Palavras chaves:** microcefalia, ZIKV, alterações neurológicas.

---

<sup>1</sup> Fisioterapeuta graduada pelo Centro Universitário Sant’Anna.

<sup>2</sup> Fisioterapeuta, professor do Curso de Fisioterapia do Centro Universitário Sant’Anna.

## INTRODUÇÃO

Microcefalia é uma condição multifatorial que pode estar presente ao nascimento ou se desenvolver mais tardiamente. Microcefalia congênita é uma anomalia neurológica onde o encéfalo não se desenvolve adequadamente, e o perímetro cefálico (PC) mostra-se inferior à média, tanto de acordo com a idade gestacional, quanto ao sexo do recém-nascido. (RIBEIRO et. al., 2017).

Em março de 2016 o Ministério da Saúde (MS) passou a adotar critérios mais rígidos para medida do perímetro cefálico, e desde então, a microcefalia é definida como perímetro cefálico abaixo de -2 desvios-padrão para idade e sexo, de acordo com curvas de referência (DEL CAMPO et al, 2017).

Há associações claras com fatores genéticos e ambientais, por isso é importante avaliar os possíveis fatores contribuintes em todos os casos suspeitos, incluindo anomalias cromossômicas e fatores pré-natais, como exposição ao álcool e outras drogas de abuso, irradiação e infecção intra-uterina, que podem afetar o crescimento e desenvolvimento do cérebro (ALVARADO-SOCARRAS e RODRIGUEZ-MORALES, 2016)

Existem muitos casos de microcefalia relatados em todo o mundo, relacionados a infecções congênitas, ou Síndrome STORCH (sífilis, toxoplasmose, rubéola, citomegalovírus (CMV) e herpes), que apresentam associação de restrição do crescimento intra-uterino, microcefalia, calcificações intracranianas, anormalidades da substância branca, microftalmia, catarata bilateral e perda auditiva (ALVARADO-SOCARRAS e RODRIGUEZ-MORALES, 2016).

Além da Síndrome STORCH, a microcefalia tem sido associada nos últimos anos à infecção pelo ZIKV, que foi detectado pela primeira vez em macacos na Uganda em 1947. Na transmissão humana, a picada do mosquito *Aedes aegypti* é responsável pelo desenvolvimento da doença Zika e sua infecção foi confirmada pela primeira vez no ano de 1953 na Nigéria (HOEN et al., 2018).

Em 2007 houve, na Micronésia, uma epidemia (primeira fora da África e Ásia) da Zika e, entre 2013 e 2014, surgiu outra epidemia na Polinésia Francesa e também em outras ilhas do Pacífico Sul. Já no Brasil, o vírus foi detectado pela primeira vez em maio de 2015, tendo informação do primeiro surto na região nordeste do país (NUNES, 2016).

A partir de 29 de janeiro de 2016, a transmissão foi detectada em pelo menos 22 países ou territórios (ABREU et. al., 2016). Em outubro de 2016, constatou-se que o número de casos de microcefalia neonatal, possivelmente relacionados ao ZIKV, cresceu de maneira significativa no Brasil, incluindo casos detectados em aproximadamente 724 municípios do país. Foram notificados por volta de 4.783 casos de microcefalia, 66,4% no ano de 2015 e 33,4% no início de 2016. Do total de casos notificados, 23,2% foram investigados e classificados, sendo que destes, 36,3% confirmados como microcefalia por meio de exames radiológicos ou clínico-laboratorial. (SALGE et. al., 2016).

Além da associação temporal e geográfica entre a detecção da circulação epidêmica do ZIKV nos estados do Nordeste e o significativo aumento da incidência de casos de microcefalia, outra evidência aponta para uma possível relação do ZIKV com o risco de microcefalia: algumas mães cujos filhos vieram a nascer com microcefalia, relataram quadro clínico de febre, exantema, em algum momento da gestação (AGUIAR, 2015).

Também neste período, a comunidade científica brasileira foi a primeira a identificar evidências de que o ZIKV teria a capacidade de atravessar a barreira placentária e, portanto, potencial de causar infecção intrauterina do feto. (Ministério da Saúde, 2015). Embora o ZIKV tenha sido descrito há alguns anos, e os achados clínicos iniciais sejam semelhantes aos da Síndrome STORCH, o impacto real no período gestacional ainda é uma questão de pesquisa extensiva (ALVARADO-SOCARRAS e RODRIGUEZ-MORALES, 2016).

Assim, é de extrema importância o conhecimento sobre o impacto do ZIKV na gestação e suas consequências neonatais, para que possamos delinear ações para prevenir a afecção, além de identificar possíveis tratamentos que

estimulem o potencial de desenvolvimento das crianças nascidas com microcefalia. Necessário acompanhar o pré-natal das gestantes infectadas, bem como oferecer um cuidado adequado para a promoção da saúde da mãe e da criança com microcefalia. (SALGE et. al., 2016).

Dessa forma, essa revisão bibliográfica discute as principais malformações neurológicas causadas pelo ZIKV nos diferentes períodos gestacionais. As informações produzidas poderão fornecer ferramentas para futuras intervenções de equipes multidisciplinares, planejamento de políticas públicas, organização de serviços de saúde, entre outras.

## **OBJETIVOS**

Identificar as principais malformações neurológicas causadas por infecção intrauterina por ZIKV em humanos e em modelos experimentais, e

Caracterizar as intervenções atuais para tratamento e prevenção das condições decorrentes da infecção intrauterina por ZIKV em humanos.

## **MÉTODO**

A pesquisa foi realizada utilizando o PubMed e BVS (Biblioteca Virtual em Saúde). Foram utilizados como palavras-chave os termos “Zica Vírus”, “microcefalia” e “alterações neurológicas” e os equivalentes em inglês “microcephaly” e “neurological disorders”. Para aumentar a especificidade da pesquisa foram utilizados os operadores booleanos E/AND.

A seleção dos artigos envolveu três etapas. O primeiro passo foi buscar artigos em bancos de dados a partir dos títulos e resumos. O segundo passo foi excluir os artigos por título ou resumo, de acordo com nosso critério de exclusão. A terceira e última etapa foi analisar os trabalhos elegíveis.

Os critérios de inclusão foram estudos que contemplassem:

1. Participantes com infecção por ZIKV durante a gravidez, em qualquer idade gestacional, que contemplem:

1a. Caracterização de malformações neurológicas embriológicas, fetais ou congênitas dessa população, ou

1b. Identificação de complicações do desenvolvimento neuropsicomotor desta população.

2. Modelos experimentais que investigassem em sujeitos animais malformações neurológicas embriológicas, fetais ou congênitas causadas pelo ZIKV.

Os critérios de inclusão para as pesquisas foram: 1. Artigos publicados a qualquer momento nas bases de dados acima mencionadas; 2 Resumos dos artigos estarem disponíveis em inglês ou português.

Os artigos sem texto completo disponível foram excluídos.

Foram encontrados 4474 artigos, dos quais 578 apresentavam os 3 termos juntos. Entretanto foram selecionados apenas 9 artigos cumpriram os critérios de inclusão e exclusão do presente estudo. Entre eles, 6 referentes a estudos com seres humanos e 3 com modelos animais.

## **RESULTADOS**

Os resultados desse trabalho foram divididos em duas tabelas descritas abaixo. Tabela 1 referente aos estudos com humanos relacionados ao ZIKV e Tabela 2 referente aos estudos relacionados aos experimentos animais.

Estudo	Objetivo	Metodologia	Conclusão
Beaufrère Et al., 2018.	Fornecer um estudo clínico e histopatológico da ruptura fetal causada pelo ZIKV, com foco especial nos achados neuropatológicos associados.	Um exame feto-placentário detalhado, bem como exames neuropatológicos e estudos neurobiológicos foram realizados em três fetos coletados após a gravidez interrompida entre 22 a 25 semanas de gestação, porque malformações cerebrais associadas com uma infecção materna e fetal por ZIKV foi diagnosticada	O estudo enfatiza a gravidade dos danos cerebrais e as mínimas alterações viscerais e placentárias observadas na infecção pelo ZIKV. Isto confirma o neurotropismo seletivo do ZikaVírus. Finalmente, permite descrever a cascata de defeitos de desenvolvimento multifatoriais que levam à microcefalia.
Lalves et al., 2017.	Descrever o neurodesenvolvimento de crianças com síndrome congênita do ZIKV durante o segundo ano de vida.	Estudo de série de casos realizado no Instituto de Medicina Integral Professor Fernando Figueira (IMIP), Pernambuco, Brasil. Participaram 24 crianças com síndrome congênita do ZIKV nascidas com microcefalia durante o surto de zika no Brasil em 2015 e acompanhados durante o segundo ano de vida. Principais avaliações foram: Denver Developmental	Crianças nascidas com microcefalia associadas ao ZIKV congênito têm um impacto no atraso do neurodesenvolvimento. Elas não são capazes de andar sozinhas ou se comunicar.

		Teste de triagem II, perímetro cefálico e exame neurológico.	
Brito et al., 2018.	Estudar a prevalência do ZIKV (ZIKV) e o Índice de suas complicações neurológicas em uma metrópole do Brasil.	Trata-se de um estudo epidemiológico, quantitativo e transversal. Os dados foram coletados Por meio de notificação obrigatória de suspeitas de ZIKAV e suas alterações neurológicas. O qual 113 suspeitas de ZIKAV foram notificados no período de janeiro a dezembro de 2016.	É necessário combater o vetor, principalmente no verão, onde existe maior prevalência do mosquito, para reduzir a infecção por ZIKV e suas complicações neurológicas, além de instruções para a os profissionais de saúde sobre estas complicações e solicitações de testes sorológicos para um diagnóstico preciso. Além do mais, a maior prevalência de casos foi notificado em mulheres demonstrando que provavelmente está relacionado a transmissão sexual do vírus. A maioria dos sintomas neurológico iniciaram 30 dias após a infecção pelo ZIKAV
Wheeler et al., 2018	Descrever descobertas de um estudo piloto de perfis iniciais de desenvolvimento de bebês com Zika, com	Esse estudo coletou padrões de desenvolvimento e sono relatados pelos pais em 47 lactentes, entre 13 e 22 meses, com síndrome congênita do Zika.	Este estudo fornece informações valiosas sobre habilidades de desenvolvimento obtidas por bebês com Zika nos primeiros 18 meses de vida. Este é o primeiro

	<p>foco nas habilidades atingidas aos 16 meses de idade nas áreas de resolução de problemas muito precoces, comunicação, desenvolvimento motor e socioemocional. Explorar possíveis preditores individuais e familiares de melhores resultados para crianças com Zika para obter informações para intervenções e desenvolvimento do tratamento.</p>	<p>Os instrumentos de pesquisa foram as versões em português:  -Questionário Ages and Stages, 3ª edição (ASQ-3), e  - Brief Infant Sleep Questionnaire (BISQ)</p>	<p>vislumbre das forças e fraquezas do desenvolvimento em crianças com Zika, que podem fornecer uma base para monitorar as trajetórias de desenvolvimento. Aos 16 meses de idade, nenhuma das crianças demonstrou habilidades de desenvolvimento adequadas à idade. A maioria (~ 75%) dominou algumas habilidades motoras de comunicação e grossas por volta de um nível de 6 a 8 meses. Comunicação e habilidades motoras grossas foram forças relativas para a amostra, enquanto problemas de resolução e habilidades motoras finas eram fraquezas relativas. Sono não foi um problema entre eles.</p>
--	---	---	--



<p>Rajapakse et al., 2018</p>	<p>Avaliar características clínicas de 4 crianças com síndrome congênita do zika e paralisia diafragmática,</p>	<p>Série de casos a partir de dados clínicos, laboratoriais e radiológicos de uma revisão de prontuários de 4 bebês, 38,39,40 e 41 semanas respectivamente, com diagnósticos de síndrome congênita do Zika.</p>	<p>A presença de paralisia diafragmática pode representar um fator de risco para morte em bebês nascidos com síndrome congênita do Zika. Mais estudos para elucidar o mecanismo que leva à paralisia diafragmática nesses pacientes são necessários.</p>
<p>Chimelli L et al., 2017</p>	<p>Apresentar resultados de análise pós-morte do sistema nervoso central (SNC) na infecção congênita por ZIKV</p>	<p>Estudo neuropatológico em dez recém-nascidos infectados com ZIKV durante a gravidez, incluindo medula espinhal e gânglios da raiz dorsal (DRG), e também músculo, pituitária, olho, órgãos sistêmicos e placentas</p>	<p>Esse trabalho indicou uma vulnerabilidade do desenvolvimento do sistema nervoso central imaturo após infecção com o ZIKV. Os pacientes apresentaram o perímetro cefálico reduzido e pesos cerebrais menores que o esperado. Todos tiveram artrogripose, apresentaram ventriculomegalia, ou cérebros pequenos e ventriculomegalia leve ou um cérebro bem formado com calcificação leve.</p>

Tabela 1. Estudo com humanos relacionados ao ZIKV

Pesquisa	Objetivo	Metodologia	Conclusão
Coffey et al., 2018	Demonstrar a morte fetal desencadeada pela infecção precoce do ZIKV	Para induzir de forma confiável a infecção fetal em tempos definidos, quatro Macacas rhesus grávidas foram inoculadas por via intravenosa e intraamniótica com ZIKV em dias gestacional (GD) 41, 50, 64 ou 90, correspondendo ao primeiro e segundo trimestres de gestação	Esse modelo demonstrou que quanto mais precoce a infecção pelo ZIKV maior a probabilidade de ocorrer a morte fetal.
Mavigner et al., 2018	Verificar se a infecção pelo ZIKV pós-natal pode gerar alterações neurológicas.	Foi induzida a infecção pelo ZIKV em Macacos Rhesus com 4 semanas de vida.	Foi demonstrado que a infecção pós-natal por ZIKV de bebês neste modelo afeta o neurodesenvolvimento, sugerindo que a monitorização clínica a longo prazo de casos pediátricos é justificada
Magnani et al., 2018.	Verificar se terapia com anticorpos durante a gestação pós	15 Macacas Rhesus gestantes foram infectadas com ZIKV e tratadas com anticorpos humanos.	Tratamento com um cocktail neutralizante anti-ZIKV nmAb é insuficiente para parar completamente a transmissão vertical.

	infecção com o ZIKV é eficiente.		
--	----------------------------------	--	--

Tabela 2. Estudos com animais relacionados ao ZIKV.

## DISCUSSÃO

O presente levantamento bibliográfico discorre sobre as principais malformações neurológicas induzidas pelo (ZIKV). Três achados importantes foram identificados: (I) a patogênese das infecções pelo ZIKV depende dos estágios do desenvolvimento cerebral, (II) possíveis mecanismos que causam a microcefalia e (III) desde a epidemia explosiva em 2016, a comunidade científica busca entender a biologia do ZIKV para tentar desenvolver uma vacina.

O ZIKV atravessa a barreira placentária e infecta o líquido amniótico e os tecidos cerebrais fetais, causando um impacto significativo no desenvolvimento do cérebro (Magnani et al., 2018). Estudos realizados com modelo animal de macaco Rhesus (*Macaca mulata*), considerado o melhor modelo para estudar a gestação humana e placentação, demonstraram que dependendo do estágio do desenvolvimento cerebral a infecção por ZIKV pode causar diferentes manifestações neurológicas (Magnani et al., 2018, Coffey et al., 2018).

Infecção pelo ZIKV durante os dois primeiros trimestres da gravidez gera um maior risco de doença e morte fetal (Magnani et al., 2018), enquanto a infecção pelo ZIKV no final do período gestacional está associada à redução significativa das células do revestimento ependimal, calcificações e redução de células progenitoras neurais nas mesmas regiões cerebrais onde o RNA do ZIKV é detectado (Coffey et al., 2018). Além do mais, vale ressaltar que Mavigner et al., 2018, demonstraram por meio de um estudo realizado também com macaco Rhesus (*Macaca mulata*), que a infecção pós-natal pelo ZIKV provoca alterações estruturais e funcionais persistentes do sistema nervoso central, incluindo alterações maturacionais em regiões específicas do cérebro. Sendo assim, se faz necessário uma busca para prevenir a infecção causada pelo ZIKV tanto no período gestacional quanto pós-natal. Chimelli L et al., 2017 sugerem que a infecção por ZIKV em idade gestacional precoce, induzem infecção direta de células neurogliais no SNC e em estágio avançado de gestação essa infecção gera destruição do SNC por meio de uma isquemia em consequência da infecção leptomeníngea.

Corroborando com os estudos citados acima, Beaufrère et al., 2018, sugeriram uma cascata de alterações de desenvolvimento multifatoriais que induzem à microcefalia. Os autores acreditam que um déficit de neurônios corticais devido a uma perda de células progenitoras, causados por um estresse do retículo endoplasmático e uma hidrocefalia ex-vacuo ou compensatória devido à falha de perfusão induzem a microcefalia. Além do mais, o estudo demonstrou um seletivo neurotropismo do ZIKV pelo SNC, já que foi evidenciado ausência de grandes lesões viscerais e placentárias em mães infectadas pelo vírus (Beaufrère et al., 2018). Por outro lado, Rajapakse et al., 2018 demonstraram que possivelmente o ZIKV tenha afinidade também pelo sistema nervoso periférico, já que em seu estudo foi possível observar 4 nascidos a termo infectados pelo ZIKV que vieram a óbito provavelmente por paralisia diafragmática. Entretanto, o preciso mecanismo pelo qual ocorre essa paralisia diafragmática ainda é uma incógnita, mas acredita-se que, a inervação diafragmática anormal é secundária a interrupção da migração neuronal direta, mediada pela lesão do nervo frênico ou da medula espinhal.

Considerando que a microcefalia é a principal alteração em crianças infectadas pelo ZIKV durante a gestação, existe uma preocupação com relação ao seu neurodesenvolvimento. Lalves et al., 2017, avaliaram 24 crianças com síndrome congênita do ZIKV nascidas com microcefalia durante o surto de zika no Brasil em 2015. Essas crianças foram acompanhadas até o segundo ano de vida. A avaliação neurológica mostrou que todas as crianças apresentaram comprometimento do desenvolvimento neuropsicomotor; nenhuma caminhou com ou sem apoio e não foram capazes de pronunciar nenhuma palavra. Em outro estudo desenvolvido por Wheeler et al., 2018, 47 bebês infectados pelo ZIKV foram avaliados com relação ao desenvolvimento de habilidades. O estudo constatou que, aos 16 meses de idade, essas crianças apresentaram todas as funções abaixo das expectativas de desenvolvimento; a maioria encontrava-se com uma estimativa em menos de 6 meses de idade no desenvolvimento. No entanto, as crianças pareciam apresentar índices relativos em comunicação e habilidades motoras grossas, enquanto apresentavam rebaixamento em habilidades motoras finas e outras habilidades que exigem

motricidade fina. Com esses estudos foi possível monitorar as trajetórias no desenvolvimento motor dessas crianças e vislumbrar possíveis intervenções.

Nos últimos anos, os esforços coletivos da academia, indústria e governo estabeleceram um promissor fluxo de desenvolvimento de vacinas para o ZIKA. Candidatos a vacinas usando tecnologias distintas estão sendo estudados em diferentes estágios de desenvolvimento, alguns dos quais já avançaram para ensaios clínicos fase I / II. A vacina candidatos pertence a três categorias gerais: (1) inativadas vacina, (2) vacina de subunidade e (3) vacina viva atenuada. Embora os números de casos humanos tenham caído significativamente desde 2017, uma vacina que possa prevenir a síndrome congênita do Zika continua sendo urgentemente necessária (Shan et al., 2018).

Esse trabalho torna-se relevante no meio acadêmico, pois a partir dessas informações pode-se pensar em identificação e intervenções para portadores de Síndrome Congênita do ZIKV. Foi demonstrado claramente que os efeitos do ZIKV vão muito além da microcefalia, com consequências sérias para o desenvolvimento neurológico para o bebê (BRASIL et al, 2016). Portanto é extremamente importante uma avaliação multidisciplinar para traçar a melhor conduta. No caso da fisioterapia, o paciente deve ser avaliado de acordo com suas habilidades motoras e indiciar uma a estimulação precoce a fim de estimular sua plasticidade neural e seu desenvolvimento neuropsicomotor. (DIRETRIZES DE ESTIMULAÇÃO PRECOCE, 2016). Dessa forma, mesmo que ainda não exista um método adequado de prevenção já abre um horizonte para intervenções que facilitarão o desenvolvimento motor dessas crianças.

Desde o surto epidêmico do ZIKV em 2015 no Brasil, existe uma busca incessante no meio acadêmico para mecanismos envolvidos nas alterações neurológicas e desenvolvimento da microcefalia e tratamentos eficazes ou uma vacina preventiva. Entretanto é um assunto que ainda está longe de ser totalmente elucidado

## **CONCLUSÕES**

As principais malformações neurológicas causadas por infecção pelo ZIKV em humanos e em modelos experimentais se dão principalmente por alterações

estruturais do sistema nervoso durante a gestação e essas alterações vão depender do momento da infecção.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AGUIAR L. Ministério da Saúde confirma relação entre ZIKV e microcefalia. Portal da Saúde–Ministério da Saúde (2015) – disponível em [www.saude.gov.br](http://www.saude.gov.br).

ABREU T T, NOVAIS MCM, GUIMARAES ICB. Crianças com microcefalia associada a infecção congênita pelo ZIKV: características clínicas e epidemiológicas num hospital terciário. **Revista de ciências médicas e biológicas**, v. 15, n. 3, 2016.

ALVARADO-SOCARRAS JL, RODRIGUEZ-MORALES AJ. Etiological agents of microcephaly: implications for diagnosis during the current Zika virus epidemic. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2016 Apr;47(4):525-6. **Brain Pathol.** 2018 Jul 18.

ALVES LV, PAREDES CE, SILVA GC, MELLO JG, ALVES JG. Neurodevelopment of 24 children born in Brazil with congenital Zika syndrome in 2015: a case series study. **BMJ Open.** 2018 Jul 16;8(7):e021304.

BEAUFRÈRE A, et al. A clinical and histopathological study of malformations observed in fetuses infected by the Zika virus. **Brain Pathol.** 2018

BRITO KGDS, et al.. Prevalence of neurological complications associated with Zika virus in a Brazilian metropolis. **Neurol Int.** 2018 Jul 4;10(2):7638.

CHIMELLI L, et al. The spectrum of neuropathological changes associated with congenital Zika virus infection **A. Acta Neuropathol.** 2017 Jun;133(6):983-999.

BRASIL P, et al. Zika Virus Infection in Pregnant Women in Rio de Janeiro. **N Engl J Med.** 2016 Dec 15;375(24):2321-2334.

COFFEY LL, et al. Intraamniotic Zika virus inoculation of pregnant rhesus macaques produces fetal neurologic disease. **Nat Commun** 2018 9(1):2414.



DEL CAMPO M, et al. The phenotypic spectrum of congenital Zika syndrome. **Am J Med Genet A**. 2017;173(4):841-57

DIRETRIZES DE ESTIMULAÇÃO PRECOCE. Ministério da Saúde: Secretaria de atenção a saúde. **Crianças de zero a 3 anos com atraso no desenvolvimento neuropsicomotor decorrente de microcefalia**. 2016

FLOR CJDRV, GURREIRO CF, ANJOS JLM. Desenvolvimento neuropsicomotor em crianças com microcefalia associada ao ZIKV. **Revista pesquisa em Fisioterapia**, 2017;7(3):313-318.

HOEN B, et al. Pregnancy outcomes after ZIKV infection in French territories in the Americas. **N. Engl. J. Med**. 2018: 378, 985–994.

LIMA, C. L. A.; FONSECA, L. F. Paralisia cerebral. Rio de Janeiro: **Guanabara Koogan**, 2004.

NUNES, M L et al . Microcefalia e ZIKV: um olhar clínico e epidemiológico do surto em vigênciano Brasil,. **J. Pediatr. (Rio J.)**, Porto Alegre , v. 92, n. 3, p. 230-240, June 2016 . Available from <[http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0021-75572016000300230&lng=en&nrm=iso](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0021-75572016000300230&lng=en&nrm=iso)>. access on 19 May 2019. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jped.2016.02.009>.

MAGNANI DM, et al. Fetal demise and failed antibody therapy during Zika virus infection of pregnant macaques. **Nat Commun** 2018 9(1):1624.

MAVIGNER M, RAPER J, KOVACS-BALINT Z, GUMBER S, O'NEAL JT, BHAUMIK SK, ZHANG X, HABIB J, MATTINGLY C, MCDONALD CE, AVANZATO V, et al. Postnatal Zika virus infection is associated with persistent abnormalities in brain structure, function, and behavior in infant macaques. **Sci Transl Med** 2018;10(435):6975.

OLIVEIRA RL, MARQUES AD, BARRETO FS, SILVA FM, SOUSA CM. Saúde e desigualdade regional: a questão das arboviroses no nordeste brasileiro. *Conidis*, 2017.

RIBEIRO IG, ANDRADE MR, SILVA JM, SILVA ZM, COSTA MAO, VIEIRA MADCES, BATISTA FMA, GUIMARÃES H, WADA MY, SAAD E. Microcefalia no piauí, brasil: estudo descritivo durante a epidemia do vírus zica, 2015-2016. **Epidemiol. Serv. Saúde, Brasília**, 2018;27(1);e20163692.

SALGE AKM, CASTRAL TC, SOUSA MC, SOUZA RRG, MINAMISAVA R, SOUZA SMB. Infecção pelo vírus zica na gestação e microcefalia em recém-nascidos: revisão integrativa de literatura. **Revista eletrônica de enfermagem**, 2016. disponível em <<http://dx.doi.org/10.5216/ree.v18.39888>>. Acesso em 04 jun. 2018.

SNIDER L, MAJNEMER A, DARSAKLIS V. Virtual reality as a therapeutic modality for children with cerebral palsy. **Dev Neurorehabil**, 2010;13, 120-128.

MASSETTI T, DA SILVA TD, RIBEIRO DC, MALHEIROS SRP, NICOLAI REAH, FAVERO FM, DE MELLO MONTEIRO CB. Motor learning through virtual reality in cerebral palsy—a literature review. **MedicalExpress**, 2014: 302-306.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE INFECTOLOGIA – SBI. Microcefalia e Zica Vírus: tudo sobre o caso que colocou o Brasil em alerta. São Paulo: **Boletim da Sociedade Brasileira de Infectologia**, ano XIII – n 52 - out/nov/dez de 2015.

WHEELER AC, VENTURA CV, RIDENOUR T, TOTH D, NOBREGA LL, SILVA DE SOUZA DANTAS LC, ROCHA C, BAILEY DB JR, VENTURA LO. Skills attained by infants with congenital Zika syndrome: Pilot data from Brazil. **PLoS One**. 2018 Jul 26;13(7):e0201495.