



UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO
CENTRO DE CIÊNCIAS MÉDICAS
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM NEUROPSIQUIATRIA E CIÊNCIAS DO
COMPORTAMENTO

ANA CLAUDIA MARQUES GOUVEIA DE MELO

**ANORMALIDADES ELETRONEUROMIOGRÁFICAS EM PACIENTES COM
SÍNDROME CONGÊNITA DO ZIKA VÍRUS**

Recife
2019

ANA CLAUDIA MARQUES GOUVEIA DE MELO

**ANORMALIDADES ELETRONEUROMIOGRÁFICAS EM PACIENTES COM
SÍNDROME CONGÊNITA DO ZIKA VÍRUS**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Neuropsiquiatria da Universidade Federal de Pernambuco, como requisito parcial para a obtenção do título de Mestrado em Neuropsiquiatria.

Área de concentração: Neurologia

Orientador: Profº. Dr. Otavio Gomes Lins

Recife
2019

Catálogo na Fonte
Bibliotecária: Mônica Uchôa, CRB4-1010

M528a Melo, Ana Claudia Marques Gouveia de.
 Anormalidades eletroneuromiográficas em pacientes com síndrome
 congênita do Zika Vírus / Ana Claudia Marques Gouveia de Melo. – 2019.
 70 f.: il.; tab.; quad.; 30 cm.

 Orientador: Otávio Gomes Lins.
 Dissertação (Mestrado) – Universidade Federal de Pernambuco, CCS.
 Programa de Pós-Graduação em Neuropsiquiatria e Ciências do
 Comportamento. Recife, 2019.
 Inclui referências.

 1. Artrogripose. 2. Microcefalia. 3. Eletromiografia. 4. Síndrome
 congênita do Zika. I. Lins, Otávio Gomes (Orientador). II. Título.

612.665 CDD (20.ed.)

UFPE (CCS2020-131)

ANA CLAUDIA MARQUES GOUVEIA DE MELO

ANORMALIDADES ELETRONEUROMIOGRÁFICAS EM PACIENTES COM
SÍNDROME CONGÊNITA DO ZIKA VÍRUS

Dissertação apresentada ao Programa de
Pós-Graduação em Neuropsiquiatria da
Universidade Federal de Pernambuco,
como requisito parcial para a obtenção do
título de Mestrado em Neuropsiquiatria.

Aprovada em 28/02/19

BANCA EXAMINADORA

Prof. Dr. Gilberto Mastrocola Manzano
Universidade Federal de São Paulo

Prof. Dr. Otávio Gomes Lins
Universidade Federal de Pernambuco

Prof. Dr. Marcelo Moraes Valença
Universidade Federal de Pernambuco

Dedico esse trabalho aos meus pais, meu marido, meus filhos e meus sogros, que sempre me apoiaram e incentivaram em toda a minha jornada acadêmica.

AGRADECIMENTOS

Aos meus pais, Roberto e Guiomar, meus grandes incentivadores em todas as conquistas, desde os meus primeiros passos.

Ao meu esposo, Hingo, pela paciência, pelo apoio e pelo amor dedicados a nossa família, sem mensurar esforços.

Aos meus filhos, Heloísa e Hugo, pela motivação contínua de lutar e ir mais adiante, na persistência, também, de me tornar um exemplo para eles.

Ao meu irmão, Júlio César, companheiro de vida, a minha gratidão.

Aos meus sogros, pelo apoio e pela compreensão da minha necessária dedicação à realização desse projeto.

À Maria de Lourdes, Dedé, por cuidar dos meus filhos quando precisei estudar.

À minha tia Olga, por ter sido fonte de inspiração para lutar por minhas escolhas (in memoriam)

A todos os membros da minha grande família, avós, tios, primos e outros, sempre presentes, os quais me ensinaram a arte de viver e usufruir dos momentos, continuamente.

Ao Professor Dr. Otávio Gomes Lins, orientador de vasto conhecimento, um agradecimento especial, pelos ensinamentos, e por acreditar na realização e na proficuidade desta pesquisa.

À Dra Vanessa Van der Linden, grande colaboradora neste trabalho, por todo o apoio e incentivo.

Aos pacientes e seus responsáveis, sem os quais, este estudo não seria realizado, por aceitarem contribuir no fazer científico.

Aos funcionários do SOS NEURO, meus sinceros agradecimentos pela cooperação.

Aos amigos, pelo eterno incentivo.

RESUMO

A Síndrome Congênita do Zika é um padrão distinto de defeitos congênitos em fetos infectados pelo vírus Zika. Apresenta amplo espectro clínico, como microcefalia, hipertonia, disfagia, hiperexcitabilidade, convulsões e artrogripose. Nos exames de imagem podem ser visualizados distúrbios da migração neuronal. Relatos de casos sugerem uma causa neurogênica da artrogripose. Analisamos o estudo eletromiográfico e de condução nervosa por agulha de 78 pacientes com alta probabilidade de Síndrome Congênita do Zika, com ou sem artrogripose, com idade entre 2 e 24 meses. Todas as crianças com artrogripose apresentaram denervação muscular crônica no estudo eletromiográfico. Algumas crianças com contraturas não artrogripóticas mostraram as mesmas anormalidades. A denervação na musculatura paravertebral foi encontrada em todas as crianças com paralisia diafragmática ou deformidades torácicas. O estudo de condução dos nervos sensitivos foi normal na maioria dos pacientes. A artrogripose associada à Síndrome Congênita do Zika é neurogênica e o envolvimento do neurônio motor inferior também pode ocorrer em pacientes com anormalidades ortopédicas não artrogripóticas.

Palavras-chave: Artrogripose. Microcefalia. Eletromiografia. Síndrome Congênita do Zika.

ABSTRACT

Congenital Zika Syndrome is a distinct pattern of birth defects in fetuses infected by Zika virus. It presents a broad clinical spectrum, such as microcephaly, hypertonia, dysphagia, hyperexcitability, seizures and arthrogryposis. Imaging findings show neuronal migrations disorders. Case reports suggest neurogenic cause of arthrogryposis. We analysed the Needle electromyographic and Nerve Conduction Study of 78 patients with highly probable Congenital Zika Syndrome, with or without arthrogryposis, with aged between 2 to 24 months. All children with arthrogryposis presented with chronic muscle denervation in the electromyography study. Similarly, some children with non-arthrogripotics orthopedic disorders showed the same abnormalities. Denervation in the paravertebral musculature was found in all children with diaphragmatic paralysis or thoracic deformities. The Nerve Conduction Study of sensitive nerve was normal in most of patients. Arthrogryposis associated with Congenital Zika Syndrome is neurogenic and the involvement of lower motor neuron can also occur in patients with non-arthrogrypotic contractures.

Keywords: Arthrogryposis. Microcephaly. Electromyography. Congenital Zika Syndrome.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 –	Crianças da amostra com Síndrome Congênita do Zika e Artrogripose	37
Tabela 1 –	Crianças com Artrogripose Multiplex Congênita e denervação em pelo menos um dos membros	37
Quadro 1 –	Presença de artrogripose e denervação muscular em qualquer membro e em cada um dos quatro membros, em pacientes com artrogripose	38
Tabela 2 –	Crianças com alterações ortopédicas congênicas não artrogripóticas e a presença de denervação	38
Figura 2 –	Crianças da amostra com alterações ortopédicas congênicas não artrogripóticas	39
Tabela 3 –	Crianças com Artrogripose Multiplex Congênita e denervação em musculatura paravertebral	39
Figura 3 –	Criança com Síndrome Congênita do Zika e pectus carinatum	40
Quadro 2 –	Deformidades torácicas, respiração paradoxal e paralisia diafragmática: números e porcentagens de pacientes com denervação e artrogripose muscular do membro e Paraespinhal	41
Figura 4 –	Paciente com AMC e fraqueza muscular intercostal (em traqueostomia)	42

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AACD	Associação de Assistência à Criança Deficiente
AMAN	Neuropatia Motora Axonal Aguda
AMC	Artrogripose Multiplex Congênita
EMG	Eletromiografia
RM	Ressonância Magnética
SCZ	Síndrome Congênita do Zika
SGB	Síndrome de Guillain- Barré
TC	Tomografia de Crânio
US	Ultrassonografia
ZKV	Zika Vírus
STORCH	Sífilis, Toxoplasmose, Rubéola, Citomegalovírus e Herpes
ECN	Estudo de Condução Nervosa
CDC	Center Disease Control
ELISA	Enzyme-Linked Immunosorbent Assay
RT-PCR	Reverse Transcriptase- Polymerase Chain

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	11
2	DESENVOLVIMENTO	13
2.1	REVISÃO BIBLIOGRÁFICA	13
2.1.1	História do Zika Vírus.....	13
2.1.2	Patogenia do Zika Vírus	16
2.1.3	Febre do Zika	22
2.1.4	Complicações neurológicas do Zika Vírus.....	24
2.1.4.1	Síndrome Congênita do Zika	26
2.1.5	Artrogripose Multiplex Congênita.....	31
2.1.5.1	Eletroneuromiografia e artrogripose	34
2.1.6	Síndrome Congênita do Zika e artrogripose	35
2.2	HIPÓTESE	38
2.3	OBJETIVOS	38
2.3.1	Geral	38
2.3.2	Específico	38
2.4	METODOLOGIA.....	39
2.4.1	Aprovação do Comitê de Ética e local de avaliação.....	39
2.4.2	Amostra clínica e avaliação neuropediátrica	39
2.4.3	Avaliação ortopédica	39
2.4.4	Avaliação eletroneuromiográfica.....	40
2.4.5	Análise Estatística.....	40
2.5	RESULTADOS	40
2.6	DISCUSSÃO	47
3	CONCLUSÃO	51
	REFERÊNCIAS	53

1 INTRODUÇÃO

O aumento de casos de microcefalia no Brasil foi associado à introdução do ZKV.(WIKAN, 2016; FAIZA, 2017; FARIAS, 2017). O ZKV é capaz de levar a malformações em fetos de gestantes infectadas no primeiro e segundo trimestre (DICK, 1952; BRASIL, 2017). Nos últimos dois anos essa relação já está bem descrita na literatura como SCZ (DUCA, 2017; EFTEKHARI-HASSANLOUIE, 2017; CHAN, 2016)

Os portadores da Síndrome Congênita do Zika apresentam um variado espectro clínico, sendo as principais características clínicas: microcefalia, atraso dos marcos do desenvolvimento, sinais piramidais e distonia (DA SILVA PONE, 2018). Foram descritos também alguns pacientes que nasceram com artrogripose, o que despertou o interesse por realizar estudos eletrofisiológicos para determinar a localização do comprometimento neurológico (VAN DER LINDEN, 2016). Acredita-se que a causa da artrogripose é de origem neurogênica, porém faltam estudos de eletrofisiologia para investigação da AMC nestes pacientes.

A AMC é um termo grego que significa “articulações tortas”. Apresenta caráter não progressivo, com alterações na pele, tecido subcutâneo inelástico, músculos hipotróficos, articulações com deformidades fixas, geralmente simétricas. (DA SILVA PONE, 2018)

Caracteriza-se por contraturas articulares fixas ao nascimento e secundária a várias doenças, mas até então sem associação com outras infecções congênicas. A maioria das artrogripes são de origem neurogênica, causando uma diminuição de movimentação fetal intra-útero, com consequente deformidade articular. (DAHAN-OLIEL, 2018; HALL, 2017) A eletromiografia de agulha é uma ferramenta utilizada para auxiliar este diagnóstico. (GAITANIS, 2010)

Nosso estudo tem por objetivo descrever os achados eletroneuromiográficos de todos os pacientes portadores de Síndrome Congênita do Zika que realizaram o exame na unidade de saúde da rede privada SOS Neuro. O estudo eletromiográfico de agulha e a condução nervosa foram realizados em 78 pacientes com alta probabilidade de SCZ, com ou sem artrogripose, com idades entre 2 e 24 meses, no momento da realização do exame.

Foram analisados os prontuários de todos os pacientes portadores de Síndrome Congênita do Zika que realizaram o estudo de eletroneuromiografia, entre o ano de 2015 e 2017, na unidade de saúde SOS Neuro.

A importância deste trabalho é auxiliar na compreensão da fisiopatologia da artrogripose da Síndrome Congênita do Zika, para planejamentos futuros relacionados à reabilitação e intervenção cirúrgica destes pacientes.

2 DESENVOLVIMENTO

2.1 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

2.1.1 História do Zika Vírus

O Zika vírus foi isolado pela primeira vez em macacos Rhesus em 1947, por um virologista escocês chamado George W. A. Dick, na floresta de Zika, em Uganda (MUSSO, 2016; WHITE, 2016; DICK, 1952). Estudos sorológicos em habitantes da região mostraram presença de anticorpos contra o ZKV. Em 1952 ocorreu o primeiro relato de infecção em humanos, em um paciente proveniente de Uganda com presença de anticorpos neutralizadores no sangue (DICK, 1952; FAGBAMI, 1979). Os estudos epidemiológicos sugeriam que o possível vetor do vírus na região era o *Aedes africanus* (BOORMAN, 1956; FAGBAMI, 1979).

O vírus foi isolado em humanos pela primeira vez em 1954, na Nigéria e os estudos sorológicos da época mostraram que o vírus se espalhou pelo país (BOORMAN, 1956). Por cerca de meio século houve apenas relatos de caso de infecção pelo vírus da Zika na África e na Ásia, geralmente associados às pesquisas de febre amarela. Apenas 14 pacientes foram documentados neste período, sendo 13 por infecção natural e um por infecção em laboratório. (MUSSO, 2016; WIKAN, 2016). Os países com descrição de casos foram Uganda, Nigéria, Tailândia, Egito, Malásia, Índia e Indonésia, e as infecções pareciam ocorrer no fim de períodos chuvosos (OLSO, 1981; HAYES, 2009; MACNAMARA, 1954).

Os vetores identificados na transmissão do vírus são pertencentes ao gênero *Aedes*. São incluídos como possíveis vetores o *Aedes africanus*, *Aedes luteocephalus*, *Aedes vittatus*, *Aedes furcifer*, *Aedes apicoargenteus*, *Aedes hensilli*, *Aedes albopitocus* e o *Aedes aegypti*, sendo este último de grande distribuição mundial e com maior impacto na transmissão. (WIKAN, 2016; BOORMAN, 1956; DUFFY, 2009).

A primeira vez que foi relatado um surto de infecção, fora da África e Ásia, pelo vírus ocorreu nas Ilhas Yap, nos Estados Federados da Micronésia, em 2007 (MUSSO, 2016; DUFFY, 2009). Aproximadamente $\frac{3}{4}$ da população de Yap estava infectada pelo ZKV e estima-se que 18,9% da população apresentou infecção pelo Zika (MUSSO, 2016). Foram encontrados 49 casos confirmados e 59 casos

prováveis de doença febril por Zika vírus, identificados por isolamento viral e sorologia (WIKAN, 2016; DUFFY, 2019; IOSS, 2014). Houve maior prevalência do sexo feminino e idosos entre as pessoas infectadas. Nenhum fator ambiental ou comportamental foi apontado como fator de risco (MUSSO, 2016).

Os testes sorológicos, inicialmente, foram compatíveis com infecção pelo vírus da dengue. Os médicos locais refutaram esta possibilidade, uma vez que o quadro clínico era divergente e prosseguiram as pesquisas, identificando-se o ZKV (WIKAN, 2016).

O provável vetor associado, devido à abundância da espécie e por estar associado à transmissão de dengue no local, foi o *Aedes hensilli*. Não foi possível isolar o vírus nas amostras de mosquitos (DUFFY, 2009).

Entre 2010 e 2014, há relatos de casos de febre por Zika Vírus em turistas que passaram na Tailândia e retornaram aos seus países de origem (Alemanha, Japão e Canadá). Foi detectado apenas em 2015 que o vírus estava circulando na Tailândia, por meio da identificação do vírus ou pela presença de anticorpos neutralizantes contra o vírus na população Tai (WIKAN, 2016).

Entre outubro de 2013 e abril de 2014, houve novo surto de infecção pelo Zika, desta vez na Polinésia Francesa, no sul do Pacífico, com 66% da população infectada pelo vírus.(MUSSO, 2016; CAUCHEMEZ, 2016). Havia na época a co-circulação do vírus da dengue e no início acreditou-se tratar de um novo surto deste vírus (MUSSO, 2016; CAUCHEMEZ, 2017;IOSS, 2014). O surto durou 21 semanas. A magnitude do surto ocorreu devido a um baixo nível de imunidade contra este vírus na comunidade, além da grande densidade de mosquitos vetores (MUSSO, 2016).

Todas as ilhas do arquipélago foram afetadas e cerca de 11,5% (30000 habitantes) da população apresentou febre secundária ao ZKV. Entretanto, o total de pessoas infectadas é desconhecido uma vez que a maioria é assintomática (MUSSO, 2016).

Estudos entomológicos apontam para o envolvimento do *Aedes aegypti* e *Aedes polynesiensis* como os possíveis vetores (IOSS, 2014). Foi detectado a presença do vírus da Dengue e do Zika nos mosquitos e em alguns moradores, porém não foi possível afirmar se a infecção ocorreu simultaneamente ou não (WIKAN, 2016).

Novos pequenos surtos foram descritos após 2014 em Nova Caledônia, Ilhas Cook, Ilha de Páscoa, nas ilhas Solomon, Samoa e Fiji (MUSSO, 2016; IOSS, 2014). Em Nova Caledônia 0,8% da população (1400 habitantes) foi confirmada com infecção por Zika. Esta diferença de prevalência se deve provavelmente por diferenças climáticas, dos vetores e nas características populacionais (MUSSO, 2016).

A Ilha de Páscoa é localizada no Sudeste do Oceano Pacífico e estudos moleculares do vírus sugerem que se trata da mesma linhagem encontrada no surto da Polinésia Francesa. Sugere-se que a transmissão do vírus ocorreu durante a realização de um festival na Ilha (WIKAN, 2016).

O vírus foi primeiramente relatado nas Américas em março de 2015, nos estados do Rio Grande do Norte e Bahia, no nordeste do Brasil (WIKAN, 2016; FAIZA, 2017; FARIAS, 2017). Dezoito estados do Brasil apresentaram transmissão autóctone entre eles Pernambuco, Bahia, Rio Grande do Norte, Paraíba, Maranhão, Alagoas, Tocantins, Pará, Amazonas, São Paulo, Rio de Janeiro, Espírito Santo, Roraima, Rondônia, Ceará, Mato Grosso, Paraná e Piauí (MUSSO, 2016).

Foi sugerido que o ZKV chegou ao Brasil na época da Copa do Mundo entre junho e julho de 2014 (MUSSO, 2016; WIKAN, 2016). Países do Pacífico, endêmicos para o vírus, não participaram deste campeonato, porém torcedores provenientes destes países se hospedaram no Nordeste do Brasil (WIKAN, 2016). Outra possibilidade é da introdução do vírus através de uma competição de canoagem que ocorreu no Rio de Janeiro em agosto de 2014, na qual participaram quatro países do Pacífico (Nova Caledônia, Polinésia Francesa, Ilha de Cook e Ilha de Páscoa) (MUSSO, 2016; WIKAN, 2016).

Outros arbovírus são identificados no Brasil, como os quatro sorotipos do dengue vírus, o vírus da febre amarela, o vírus Mayaro, o vírus Oropouche e o vírus da Chikungunya (MUSSO, 2016). Isso pode facilitar a co-infecção do ZKV com outros arbovírus.

O Brasil foi o país com maior relato de casos de infecção pelo zika vírus do mundo, sendo estimado entre 440000 a 1300000 casos (WIKAN, 2016). Pelo alto risco de transmissão autóctone nas Américas e pela quantidade de pacientes infectados pelo vírus, a Organização Mundial de Saúde (OMS) declarou estado de emergência internacional na saúde pública em 2016 (DEJNIRATTISAI, 2016). A

partir de janeiro de 2016, ocorreu transmissão autóctone para mais de 40 países ou territórios das Américas do Sul, Central e do Norte (HUESTON, 2017).

Em 2015, foi identificado um surto em Cabo Verde, na África, com aproximadamente 5000 casos suspeitos. Cabo Verde localiza-se próximo ao Senegal, que é endêmico para o ZKV, mas provavelmente este surto tem relação com o turismo, uma vez que este país recebe regularmente turistas brasileiros (MUSSO, 2016).

Os casos relatados na Europa foram provenientes de importação, uma vez que os vetores são pouco frequentes neste continente. Entre os países europeus o que apresenta maior risco de epidemia é a Espanha devido à abundância de mosquitos do gênero *Aedes albopitocus*. Nos Estados Unidos, os estados com maior chance de surtos são Texas e Flórida, pois o *Aedes albopitocus* e *A. aegypti* estão frequentemente presentes (MUSSO, 2016).

2.1.2 Patogenia do Zika Vírus

O vírus da Zika pertence ao gênero flavivírus, da família Flaviviridae, transmitido por mosquitos (arbovírus – *arthropode-borne viruses*) 14, membro do sorocomplexo de *Spondweni* (FAYE, 2014). A família Flaviviridae é formada por vírus envelopados, com uma fita única de RNA positiva que decodifica várias proteínas virais a partir de uma fase de leitura aberta (MEDIN, 2017). Também fazem parte dos flavivírus o precursor desta família, o vírus da Febre Amarela; o dengue vírus; o vírus do oeste do Nilo; e o vírus da Encefalite Japonesa (GIRI, 2016). Estes vírus se replicam tanto em células humanas como em mosquitos vetores (FUJITA, 2018).

Várias espécies de mosquitos do subgênero *Aedes* podem ser competentes hospedeiros, porém o *Aedes albopitocus* e *Aedes aegypti* foram apontados como os envolvidos nos surtos do vírus em humanos e são as únicas espécies endêmicas nas Américas.(SCHIRMER, 2018).

O genoma do ZKV consiste de uma fita única positiva de RNA com 10794 Kb de comprimento, com duas regiões não decodificadoras (5' e 3') e uma região de fase de leitura aberta que decodifica a poliproteína 5'-C-prM-E-NS1-NS2A-NS2B-NS3-NS4A-NS4B-NS5-3' (FAYE, 2014; FAJARDO, 2016). Esta poliproteína é

clivada em 3 proteínas estruturais, capsídeo (C), precursor de membrana (prM) e envelope (E), e 7 proteínas não estruturais (NS1, NS2A, NS2B, NS3, NS4A, NS4B, NS5) (OFFERDAHLA, 2017; ABUSHOUK, 2016).

A proteína E é a maior proteína de superfície do vírion e responsável por várias etapas do ciclo viral, mediando a ligação com a célula hospedeira e a fusão de membrana (FAYE, 2014). Cada proteína E é formada por 4 domínios, sendo três ectodomínios (DI, DII e DIII) e um domínio transmembrana (SHI, 2017). DI age como uma ponte entre DII e DIII e contém um sítio de glicosilação N-ligado (N154) (GONG, 2018). A glicosilação do resíduo 153/154 da proteína E tem papel importante na infecção dos mosquitos e mamíferos (GONG, 2018).

O padrão de glicosilação varia entre os flavivírus e entre as diferentes linhagens de um mesmo flavivírus, influenciando o tropismo por uma célula específica, a infectividade e a eficiência da infecção (HASAN, 2018). Nas infecções pelo vírus do Oeste do Nilo, a presença de glicosilação N154 tem relação com o neurotropismo, o que pode também explicar o mesmo tropismo que o Zika vírus tem pelo Sistema Nervoso Central (MEDIN, 2017).

A proteína prM funciona como uma chaperona, promovendo a dobradura e a montagem da proteína E (HASAN, 2018). A região não decodificadora 3' é responsável pelo reconhecimento celular, estabilização do genoma e tradução protéica (FAYE, 2014).

As proteínas não estruturais têm funções diversas: NS1, envolvida com a replicação do RNA e montagem da partícula (GONG, 2018; HASAN, 2018); NS2, responsável pela replicação do RNA, evasão celular e co-fator da NS3; NS3 é a maior protease viral; NS4 responsável pela replicação do RNA, evasão celular e co-fator do NS3; e NS5, realiza a síntese e modificação do RNA (HASAN, 2018).

O NS1 é o maior marcador antigênico da infecção e o maior fator genético associado a diversidade clínica da infecção por Flavivírus (SONG, 2016). O ZKV apresenta um sequenciamento de NS1 típico e diferente de todos os outros flavivírus, porém com uma similaridade de estrutura em relação ao vírus da Dengue tipo 2 (SONG, 2016).

As proteínas não estruturais NS4A e B, segundo estudo experimental realizado por LIANG et al (2016), suprime fortemente a via de sinalização mTOR,

promovendo um “upregulation” da autofagia celular. Esta via de sinalização controla a autofagia e o desenvolvimento do córtex cerebral.

Os estudos apontam para diversas modificações na estrutura do vírus durante a maturação, reconhecimento pela célula hospedeira e fusão com a célula hospedeira, os quais caracterizam o ciclo de vida do vírus (HASAN, 2018).

O principal receptor para o ZKV é o Gas6-AXL complexo tirosina quinase, que está presente no cérebro, nos músculos e nos tecidos reprodutivos masculinos (HASAN, 2018). Entretanto, estudo realizado por Well e colaboradores evidenciou que a ablação experimental do receptor AXL não impede a infecção pelo Zika vírus (WELLS, 2016). Outros receptores utilizados pelo vírus é o DC-SIGN (*specific intercelular adhesion molecule 3 non-integrin*) e o TYRO3 (MEDIN, 2017).

O vírus entra na célula do hospedeiro por meio de endocitose receptor-mediada (MEDIN, 2017). O ambiente mais ácido dentro do endossoma induz à trimerização irreversível da proteína E, resultando na fusão do vírus com as membranas celulares. O RNA é então lançado no citoplasma, onde a replicação do genoma é iniciada, seguida pela montagem da partícula viral (HASAN, 2018).

O vírus imaturo (não infectante) é formado pela proteína C, E e prM. Ao entrar no complexo de Golgi passam por um processo de maturação dependente da clivagem da prM pela furina protease e da acidificação do pH (OFFERDAHLA, 2017; BEAVER, 2018). O vírus maduro é lançado para fora da célula por meio de exocitose (MEDIN, 2017).

O Zika vírus apresenta duas linhagens: a africana e a asiática (ABUSHOUK, 2016). O surto ocorrido na Micronésia e na Polinésia Francesa tem genoma semelhante ao asiático (FAJARDO, 2016). A divergência encontrada entre os dois vírus tem relação com a glicosilação da proteína envelope 154 que parece aumentar a virulência do agente infeccioso (LANCIOTTI, 2008).

Estudos filogenéticos apontam que o vírus encontrado no surto ocorrido nas Américas apresenta coincidência de 99,7% dos ácidos nucléicos e 99,9% dos aminoácidos presentes no vírus encontrado no surto na Polinésia Francesa, sugerindo que o vírus atravessou o Oceano Pacífico em direção à América do Sul (MEDIN, 2017; FAJARDO, 2016).

Nas infecções virais, a presença de outros parasitas e a co-infecção de vírus pode afetar a infectividade (FUJITA, 2018). Uma característica particular dos

flavivírus, *in vitro*, é o potencial de ocorrer aumento da infecção dependente de anticorpos de uma infecção anterior, entre vírus de características semelhantes. A este fenômeno se dá o nome de “Antibody-dependent enhancement” (MEDIN, 2017).

Foi identificado este tipo de resposta, *in vitro*, em amostras contendo Zika vírus e anticorpos contra dengue, podendo justificar uma maior infectividade deste vírus em pessoas imunizadas para dengue (BARDINA, 2017; DEJNIRATTISAI, 2016).

Os flavivírus reorganizam as membranas das células do hospedeiro, a fim de criar um ambiente propício para a replicação viral (BLÁZQUEZ, 2014). Isto leva a um estresse no retículo endoplasmático, que ativa um sinal celular interno chamado de resposta a proteínas mal enoveladas (em inglês, UPR – *unfolded protein response*), permitindo a manipulação da célula hospedeira pelo vírus, facilitando a tradução do genoma e persistência da infecção (BLÁZQUEZ, 2014). O ZKV pode ter transmissão vertical, da mãe para o feto, bem como horizontal, por intercuro sexual, além da transmissão pela picada do vetor (TSUNODA, 2016).

O RNA viral também foi encontrado em sangue, urina, sêmen, líquido amniótico e líquido cefalorraquidiano e leite humano, sugerindo outras possíveis formas de transmissão (KLASE, 2016).

A possibilidade de transmissão sexual foi aventada inicialmente em 2008, quando pesquisadores vindos do Senegal para os Estados Unidos, apresentaram sintomas de rash, artralgia e astenia entre 6-9 dias do retorno, sendo também identificado hematospermia em um deles. Após 1 semana do retorno, as esposas apresentaram os mesmos sintomas e foi relatado intercuro sexual no dia da chegada aos Estados Unidos (FOY, 2011). Outros relatos de casos semelhantes foram publicados posteriormente (BEAVER, 2018). Foi identificada a presença de RNA viral no sêmen de pacientes sintomáticos (CHAN, 2016a).

A transmissão vertical pode ser explicada pela formação de imunocomplexos IgG e ZKV que permitem a passagem via transplacentária (TSUNODA, 2016). A teoria da co-infecção com o vírus da Dengue pode auxiliar na explicação desta passagem via transplacentária, uma vez que os anticorpos produzidos inicialmente pela infecção da dengue se ligariam ao vírus da Zika, mas não os neutralizaria, permitindo a passagem pela placenta (TSUNODA, 2016).

Em estudo com modelo animal de rato tipo selvagem, foram observadas alterações nas placentas infectadas, como apoptose do trofoblasto, anormalidades na vasculatura capilar fetal e aumento dos eritrócitos nucleados fetais, indicando mau funcionamento placentário (RIBEIRO, 2018). Estas alterações estruturais na placenta podem facilitar a transmissão do vírus da mãe para o feto. A transmissão vertical ocorre mais facilmente no início da gravidez, uma vez que está mais presente os trofoblastos extravilosos, os quais são mais suscetíveis à infecção pelo ZKV (MINER, 2016).

DUDLEY et al (2016) descreveu um modelo animal com macacos Rhesus submetidos à inoculação com o vírus da Zika de linhagem asiática e detectaram a persistência do vírus no sangue por 10 dias e em saliva, urina e líquido cefalorraquidiano por 21 dias. Nas grávidas, no primeiro trimestre, o vírus pode ser detectado por um período superior das não-grávidas (MINER, 2016). Os anticorpos neutralizadores foram encontrados a partir do 21º dia de inoculação do vírus por via cutânea (DUDLEY, 2016).

A transmissão por transfusão sanguínea é possível assim como ocorre com outros flavivírus, especialmente em áreas endêmicas ou em locais onde os doadores sejam viajantes provenientes de áreas endêmicas. A transmissão por meio de doação de órgãos é possível, mas ainda não foi relatada. A transmissão por meio do trato respiratório é desconhecida e não relatada, apesar da presença do vírus na saliva (CHAN, 2016a).

Pouco se sabe sobre o tropismo celular e tecidual do vírus da Zika, mas os queratinócitos e as células dendríticas da pele representam os alvos iniciais da infecção (LAZEAR, 2016). Evidências da infecção *in utero* de bebês e fetos, apontam para um neurotropismo, além do achado do vírus no interior de células humanas neuroprogenitoras em culturas celulares (RAMOS DA SILVA, 2016).

DICK, em 1952, descreveu que a inoculação do vírus em cérebros de rato promovia uma infecção confinada ao sistema nervoso central. Foi identificada degeneração das células neuronais e infiltração celular no cérebro e medula, com mínima inflamação das células endimárias (DICK, 1952). Replicação viral foi encontrada em células neuronais e astrogiais (BELL, 1971). Os ratos infectados apresentaram fraqueza nos membros seguida de morte (TSUNODA, 2016).

Corpos de inclusão de Cowdry tipo A foram encontrados no interior das células neuronais e mais frequentes em cérebros de ratos bebê do que em adultos (DICK, 1952). Tais achados encontrados em ratos não foram identificados nas inoculações do vírus em outros animais como macacos, porcos e coelhos (DICK, 1952).

Estudo com modelo animal (rato) com deficiência induzida de $\text{INF}\alpha/\beta$ promove infecção do sistema nervoso central, levando à morte secundária à paralisia e encefalite, mostrando uma possível relação dessas citocinas com a prevenção de desenvolvimento da doença em ratos (LAZEAR, 2016).

Análise de bioinformática realizada por ROLFE e colaboradores (2016), detectou que o vírus da Zika invade as células progenitoras neuronais, modificando-as geneticamente e induzindo à apoptose e a ativação de vias pró-inflamatórias.

Durante a fase aguda da infecção por Zika vírus ocorre uma hiperativação da resposta por células T (resposta Th1, TH2, Th9 e Th17), visualizado por meio do aumento das citocinas (FOY, 2011; MANANGEESWARAN, 2016). Observou-se também que o ZKV inibe o sistema interferon (INF), uma das mais importantes respostas imunológicas inatas contra infecções virais. Este bloqueio facilita a replicação viral (KUMAR, 2016).

Além da invasão celular e da atividade pró-inflamatória, o ZKV parece também promover o “downregulation” dos genes responsáveis pela proliferação, diferenciação e migração neuronal. Estas situações podem explicar as sequelas neurológicas associadas à infecção por transmissão vertical (NAYAK, 2016).

Há invasão direta das células da glia pelo vírus modificando a expressão gênica dessas células e promovendo desregulação predominantemente na oligodendrogênese (LI, 2018). Há também a produção de óxido nítrico (NO) pelas células microgliais após infecção pelo ZKV, e os altos níveis de NO promovem a morte neuronal (DIOP, 2018).

O Zika vírus foi identificado em várias células humanas, representadas pelas células placentárias, neuronais, hepáticas, musculares, retinianas, células do trato genital, células renais, pulmonares e intestinais (CHAN, 2016b; STRANGE, 2018).

Foi identificada a presença do vírus em medula e cérebro de modelos animais adultos, nos locais onde há presença de células progenitoras neuronais, como na região do hipocampo e na zona subependimária (WOOLLARD, 2018).

2.1.3 Febre do Zika

Até a epidemia iniciada no Brasil só havia descrições de relatos de casos e séries de casos em algumas pequenas epidemias da doença (SALAZAR, 2016).

O período de incubação é de 3-12 dias após a picada do mosquito e 70-80% dos pacientes são assintomáticos (DE LAVAL, 2016; WANG, 2016). Quando presente os sintomas são de um quadro pseudogripal ou exantemático (GINIERAB, 2016). Ocorre febre baixa ($37,8^{\circ}\text{C}$ – $38,5^{\circ}\text{C}$), com uma média de três dias de duração, exantema pruriginoso maculopapuloso, hiperemia conjuntival, artralrias e mialgias, além de astenia (CASALE, 2018). É possível que a imunidade adquirida seja permanente, uma vez que não há relatos de reinfecção (ATIF, 2016).

O exantema normalmente aparece após 48 horas da febre e pode durar até 14 semanas, em uma média de seis dias. Afeta face, tronco e extremidades, incluindo palma da mão e a região plantar. A febre dura até dois dias após o aparecimento do rash (SALAZAR, 2016).

A artralgia geralmente é discreta e dura de 3-5 dias, porém eventualmente pode ser mais pronunciada, com edema e com duração de semanas, semelhante a encontrada em pacientes com artrite crônica secundária ao vírus da Chikungunya (CHAN, 2016b).

Alguns raros casos são manifestados por sintomas digestivos (diarreia, náuseas e vômitos), cefaleia retrorbitária, linfadenomegalias, tontura, mal-estar, tosse, edema de membros inferiores ou anorexia (TILAK, 2016). A duração dos sintomas dura em média de 4 a 7 dias (EFTEKHARI-HASSANLOUIE, 2017).

Púrpura trombocitopênica e complicações cardíacas foram descritas em poucos relatos de caso (CHAN, 2016b). Icterícia foi descrita em pacientes com co-infecção com malária e anemia falciforme na Nigéria na década de 50 do século passado (MACNAMARA, 1954).

Em pacientes com sintomas urinários como disúria, hematospermia, dor perineal e hematúria foi detectado o RNA viral ou partículas virais na urina ou sêmen (CHAN, 2016b).

Normalmente os exames hematológicos são normais, mas pode ser observada discreta neutropenia, plaquetopenia, linfopenia, monocitose, além de

elevação da desidrogenase láctica, aspartato aminotransferase, γ -glutamil transferase, ferritina, fibrinogênio, proteína C reativa e índice de sedimentação urinária (VSH) (CHANG, 2016). A febre do Zika tem geralmente um curso benigno e auto-limitado, normalmente sem eventos hemorrágicos associados, como presente em outros flavivírus (SALAZAR, 2016).

Entretanto, uma série de três casos fatais foi descrita por AZEVEDO e colaboradores (2016), com análise de autópsia. Em todos os estudos histopatológicos foram encontrados genoma do vírus em vários tecidos. Um dos pacientes era imunossuprimido, mas os demais eram previamente hígidos. Em todos três houve importante redução das plaquetas e em um dos casos houve eventos hemorrágicos.

É necessário um diagnóstico definitivo do Zika vírus, uma vez que não há sintomas patognomônicos ou alterações laboratoriais típicas dessa infecção viral (CHAN, 2016b).

O diagnóstico é estabelecido pela presença da RT-PCR, que permite a amplificação e detecção do genoma viral (RELICH, LOEFFELHOLZ, 2017). Confere 100% de especificidade e sensibilidade (CHANG, 2016). A viremia pode ser detectada até aproximadamente uma semana após início dos sintomas, com a exceção de um caso de bebê com Síndrome Congênita do Zika com persistência da detecção sérica do genoma viral por meio do RT-PCR por mais de 300 dias. (SALAZAR, 2016; BRITO, 2018)

O vírus também pode ser detectado em outros líquidos corporais, sendo que na urina e sêmen pode ser detectado por um tempo mais prolongado que no sangue, chegando a mais de 30 dias, como também maior número de cópias podem ser detectados nestes espécimes que no sangue (CHAN, 2016b).

Pode ser cogitada pesquisa de vírus no líquido amniótico de gestantes com infecção pelo Zika Vírus e em líquido cefalorraquidiano, sangue do cordão umbilical e placenta nos neonatos com suspeita de Síndrome Congênita do Zika (CHAN, 2016b).

A cultura do vírus, padrão-ouro para o diagnóstico, pode ser realizada com amostras de soro, urina e/ou sêmen dos pacientes infectados inoculadas em células Vero e Vero E6, porém implica um alto custo laboratorial e não acrescenta maiores resultados em relação à PCR, deste modo não é utilizado rotineiramente (SALAZAR,

2016; CHAN, 2016b). Nas baixas viremias, o vírus pode não ser isolado (CHAN, 2016b).

A detecção indireta pode ser feita por meio das imunoglobulinas específicas anti-ZKV pela técnica ELISA ou por imunofluorescência, permitindo um diagnóstico mais tardio. O anti-ZKV IgM pode aparecer com 3-5 dias após o início dos sintomas e pode durar meses após a infecção. A especificidade é baixa uma vez que há grande reação cruzada com outros flavivírus, principalmente se houve infecção prévia (SALAZAR, 2016).

São utilizadas técnicas de soroneutralização, por teste de redução de neutralização em placas, para aumentar a especificidade, porém são mais caras e complexas e exigem laboratórios especializados, dificultando o acesso ao diagnóstico (EFTEKHARI-HASSANLOUIE, 2017). Um aumento de quatro vezes da IgG da fase aguda em relação à fase convalescença, também pode sugerir infecção recente (SALAZAR, 2016).

É difícil definir se a presença de anticorpos no teste de redução em placas é da gestante ou do feto, devido à passagem dos anticorpos pela placenta (CHANG, 2016).

Estudo realizado por CORDEIRO et al (2016), em Pernambuco, utilizando amostras de sangue e líquido cefalorraquidiano, mostrou associação de 100% entre o teste de neutralização em placas e a presença de anticorpos IgM.

Não há testes comerciais avaliados e o teste normalmente só é realizado pelo laboratório do CDC e em laboratórios de pesquisa regionais (CHANG, 2016). Ainda não está bem estabelecido o período máximo para detecção dos anticorpos IgM contra o ZKV.

2.1.4 Complicações neurológicas do Zika Vírus

Embora raro, algumas complicações neurológicas graves podem ocorrer em adultos e adolescentes, sendo Síndrome de Guillain-Barré a mais comum (REID, 2018).

A SGB é uma polineuropatia imunomediada aguda, que afeta o sistema nervoso periférico e autonômico. O paciente apresenta uma fraqueza súbita ascendente e progressiva, com hipo ou arreflexia, podendo ou não apresentar

sintomas sensitivos e autonômicos, como oscilação da frequência cardíaca e da pressão. Quando compromete os nervos cranianos pode resultar em paralisia facial, oftalmoparesia e disfagia (MEHRJARDI, 2017).

No surto ocorrido na Polinésia Francesa houve um aumento do total dos casos de Síndrome de Guillain-Barre durante o período da epidemia, sendo notificados 42 pacientes em 4 meses, uma incidência 20 vezes maior que a habitual (DE LAVAL, 2016).

Foi realizado um estudo de caso-controle para analisar a associação entre ZKV e SGB. Foram estudados 2 grupos controles, um com infecção por ZKV e outro assintomático, e um grupo com 42 casos de Síndrome de Guillain-Barre. Foi detectado anticorpos contra o Zika vírus em 93% dos pacientes com SGB, em detrimento de 17% do grupo assintomático. Além disso, em alguns pacientes foram detectados anticorpos IgG antiglicolípides, mostrando uma possível neurotoxicidade deste vírus (ATIF, 2016). A maioria dos casos foi do subtipo AMAN (REID, 2018).

Houve também aumento não usual de casos de Síndrome de Guillain Barré, no surto que acometeu as Américas, se destacando o Brasil, Venezuela, Suriname, El Salvador e Colômbia (SALAZAR, 2016).

Estudo realizado com pacientes provenientes de sete regiões diferentes (Brasil, Honduras, El Salvador, Suriname, Venezuela, Colômbia e República Dominicana), mostrou uma incidência de Síndrome de Guillain-Barré de 2 a 9,8 vezes maior no período pós-Zika em relação ao pré-Zika (REID, 2018).

Outro estudo realizado em oito países da América Latina, incluindo Venezuela, Colômbia, Guatemala, Peru, Chile, Porto Rico, Equador e Brasil) com 49 pacientes com SGB e encefalite, detectou que os casos ocorreram mais em idosos. Apenas 10 pacientes tiveram detecção do vírus por meio do RT-PCR. O tempo para aparecimento dos sintomas neurológicos foi de cinco dias após os sintomas virais sistêmicos. Em quatro pacientes foi detectado pleocitose e ausência de dissociação albumino-citológica, diferente do habitualmente encontrado na Síndrome de Guillain-Barré (SEBASTIÁN, 2017).

No Brasil, foi realizado um estudo prospectivo coorte com 40 pacientes apresentando doenças neurológicas inflamatórias/infecciosas agudas, entre eles 29 pacientes com Síndrome de Guillain-Barré, 7 com encefalite, 3 com mielite transversa e 1 com polineuropatia inflamatória desmielinizante crônica. Destes

pacientes, 35 apresentavam evidência molecular ou sorológica no sangue e/ou líquido cefalorraquidiano compatível com infecção por Zika vírus. Todos os subtipos da Síndrome de Guillain-Barré foram detectados nesta amostra. A maioria dos pacientes iniciaram os sintomas neurológicos após 1 semana da infecção (DA SILVA, 2017).

Em uma série de casos de pacientes com SGB em Salvador mostrou que o aumento de casos ocorreu principalmente na faixa etária de maiores de 60 anos (STYCZYNSKI, 2017).

A ressonância magnética de medula mostra os sinais habituais da Síndrome de Guillain Barré, com hipersinal na intensidade T1, após contraste de gadolínio e com hipersinal em T2, além de realce ao contraste nos gânglios espinhais lombares (HYGINO DA CRUZ, 2018).

Há relatos também de mielite, encefalite, encefalomielite aguda disseminada, meningoencefalite, vertigem, paralisia facial, fotofobia e iridociclite hipertensiva associada (CHAN, 2016a; DUCA, 2017; REID, 2018). A RM de medula dos pacientes com mielite apresentavam hipersinal em T1 com realce ao contraste em corno anterior ou comprometendo transversalmente mais de 3 segmentos. Foi identificado também casos com realce de nervo facial e trigeminal. Quanto à meningoencefalite, nenhum padrão específico foi encontrado (HYGINO DA CRUZ, 2018).

Há ainda o relato de um caso de paciente com diagnóstico clínico-molecular de Zika vírus e um evento isquêmico agudo no mesmo período e a relação foi inferida devido à possibilidade do vírus promover lesões nas células endoteliais (MEDINA, 2017).

2.1.4.1 Síndrome Congênita do Zika

Síndrome Congênita do Zika é caracterizada por defeitos presentes ao nascimento em bebês infectados pelo ZKV no primeiro ou segundo trimestre da gestação. Os achados incluem tipicamente microcefalia, anormalidades do desenvolvimento cortical, anormalidades oftalmológicas, contraturas articulares e hipertonía. (GUEVARA, AGARWAL-SINHA, 2018).

Durante o surto de Zika no Brasil, em 2015, foi reportado um aumento substancial do número de crianças nascidas com microcefalia e o Ministério da

Saúde lançou uma força tarefa para estabelecer esta relação. Em 2016, novos casos ocorreram e o CDC declarou que havia uma relação causal entre a infecção pelo Zika vírus e a microcefalia (DUCA, 2017).

A associação do ZKV com o aparecimento de microcefalia no surto epidêmico no Brasil foi aventado pela relação temporal, pela detecção do vírus no líquido amniótico, na placenta e em tecidos fetais analisados em necropsia (EFTEKHARI-HASSANLOUIE, 2017; CHAN, 2016). Houve aumento de 20% na incidência de microcefalia no período deste surto no Brasil, como também foi detectado aumento dos casos de microcefalia no surto ocorrido na Polinésia Francesa (SALAZAR, 2016).

Estudo prospectivo tipo coorte foi realizado no Brasil em 2016 com 345 mulheres grávidas que apresentaram rash cutâneo e com coleta de RT-PCR para o ZKV nos primeiros 5 dias de sintomas. Destas 182 apresentaram positividade para Zika em urina, sangue ou ambos, mas apenas 116 mulheres foram acompanhadas até o final. 42% das crianças nascidas destas mães apresentaram anormalidades do desenvolvimento cortical e 4 recém-nascidos apresentaram microcefalia. A frequência de anormalidades foi maior nas infectadas no primeiro e segundo trimestre (BRASIL, 2017).

A incidência de microcefalia nos cinco anos anteriores ao surto de Zika era de 163 casos por ano. Em 2015 o número de casos notificados foi de 4200 casos (WANG, 2019). Em um estudo retrospectivo realizado na Polinésia Francesa foi encontrado que o risco de microcefalia é de 95 casos para 10000 mulheres infectadas no primeiro trimestre e a prevalência de microcefalia era de 2 casos para 10000 nascidos vivos, implicando um risco 50 vezes maior de ter microcefalia em fetos de gestantes infectadas pelo Zika Vírus (WANG, 2019).

Entre as semanas epidemiológicas (SEs) 45/2015 e 45/2018 (08/11/2015 a 10/11/2018), o Ministério da Saúde (MS) do Brasil foi notificado sobre 16.900 casos suspeitos de alterações no crescimento e desenvolvimento possivelmente relacionadas à infecção pelo vírus Zika e outras etiologias infecciosas, dos quais 2.118 (12,5%) foram excluídos, após criteriosa investigação, por não atenderem às definições de caso vigentes. Quanto aos casos com investigação concluída, 7.746 (45,8%) foram descartados, 3.279 (19,4%) foram confirmados, 615 (3,6%) foram

classificados como prováveis para relação com infecção congênita durante a gestação e 424 (2,5%) como inconclusivos (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2018).

A maioria dos casos notificados concentra-se na região Nordeste do país e os cinco estados com maior número de casos notificados são Pernambuco, Bahia, São Paulo, Rio de Janeiro e Paraíba (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2018).

Estudo retrospectivo realizado em um hospital particular de referência na África ocidental, região endêmica para a infecção por Zika, mostrou defeitos do nascimento possivelmente compatíveis com Síndrome Congênita do Zika com padrão sazonal. Segundo os autores, o diagnóstico é impossibilitado pela falta de exames (MAJUMDER, 2018).

A microcefalia, caracterizada por medida do perímetro cefálico abaixo de 2 desvio-padrão, é a principal característica da Síndrome Congênita do Zika Vírus (CHAN, 2016a). Pode ser encontrada em outras infecções congênitas causadas pela sífilis, toxoplasmose, rubéola, citomegalovírus e herpes vírus, classificadas como STORCH. Até o surto de infecção por Zika, nenhum defeito do nascimento foi relacionado à infecção por flavivírus (RIBEIRO, 2017).

A formação do sistema nervoso central inicia-se na terceira semana e é conduzida por uma cascata de sinalização molecular que promove a diferenciação das células progenitoras neuronais. A produção de neurônios envolve o aumento da população progenitora neuronal e ocorre a diferenciação do córtex em camadas (VIANNA, 2019).

Inicialmente o córtex cerebral é mais “lisencefálico”, mas com o aumento de neurônios começa a ocorrer a formação dos sulcos e giros cerebrais. Possivelmente por atuar nas células progenitoras o ZKV pode ser responsável pelas anormalidades do desenvolvimento cortical encontrados nas crianças com a Síndrome Congênita do Zika (VIANNA, 2019).

Microcefalia severa (≤ 3 desvios-padrão) é observada nas crianças com SCZ, associados a achados consistentes com Sequência de Disrupção Cerebral Fetal. Esta última é caracterizada por microcefalia severa, osso occipital proeminente, sobreposição de suturas, pele redundante do escalpo e grave comprometimento neurológico (MOORE, 2017).

Além disso, os pacientes podem apresentar baixo peso ao nascer, anasarca, polidrâmnio, disfagia, atraso do desenvolvimento neuropsicomotor, hipertonia,

distonia e artrogripose (ATIF, 2016). As crianças com Síndrome Congênita do Zika apresentam importante déficit motor, preenchendo critérios para Paralisia Cerebral (MARQUES, 2018).

As mulheres grávidas podem adquirir a infecção por ZKV em qualquer momento da gravidez e não há mudança no quadro sistêmico da doença neste período na gestante. A infecção pode chegar ao feto por meio da placenta e intraparto (SALAZAR, 2016).

Foram identificadas lesões oftalmológicas em alguns recém-nascidos com SCZ (SALAZAR, 2016). As anormalidades oftalmológicas incluem catarata, assimetria no tamanho dos olhos, calcificações intra-oculares, atrofia macular (unilateral, melhor definida como atrofia macular neuroretiniana e/ou manchas na mácula e perda do reflexo foveal), hipoplasia do nervo óptico, coloboma de íris e deslocamento de lente (CHAN, 2016a).

YEPEZ et al (2017), descreveram um estudo prospectivo com 43 pacientes da Colômbia e Venezuela diagnosticados com Síndrome Congênita do Zika e além das anormalidades oftalmológicas citadas acima, 5 pacientes apresentavam glaucoma.

Outros sintomas típicos de infecções congênicas como rash, hepatoesplenomegalia e coriorretinites não foram relatadas (CHAN, 2016a).

Exames de imagem através de ultrassonografia transfontanela, tomografia de crânio e ressonância de crânio devem ser realizados para detectar as alterações compatíveis com a Síndrome Congênita do Zika.

Na ultrassonografia podem ser identificados: microcefalia, atrofia parenquimatosa com ventriculomegalia secundária, pseudocistos subependimários, agenesia/hipoplasia do corpo caloso, calcificação parenquimatosa, hipoplasia cerebelar e de tronco cerebral e anormalidades oculares (MARQUES, 2019; PARRA-SAAVEDRA, 2017).

A tomografia de crânio apresenta malformações cerebrais caracterizadas por malformações do desenvolvimento cortical, principalmente nos lobos frontais, presença de calcificações cortico-subcorticais, as quais são simétricas e puntiformes na maioria dos casos (EFTEKHARI-HASSANLOUIE, 2017; GELY-ROJAS, 2018; PETRIBU, 2017). São notados hipoplasia do vermis cerebelar, tálamo, disgenesia do corpo caloso, assimetria dos hemisférios cerebrais, ventriculomegalia severa e

afilamento de parênquima e tronco cerebral, além de aumento da cisterna magna (CHAN, 2016a).

Na RM de crânio podem ser encontradas anormalidades do desenvolvimento cortical, como a polimicrogiria, displasia opercular, alterações da substância branca e cortical, lisencefalia-paquigiria, calcificações, reduzido volume cerebral e necrose laminar cortical (MARQUES, 2019).

VAN DER LINDEN et al (2018) descreveu 24 casos de pacientes com Síndrome Congênita do Zika e hidrocefalia. Apenas metade dos pacientes apresentavam sintomas clínicos de hidrocefalia e os outros foram detectados pelo afilamento do córtex e aumento da ventriculomegalia em estudos de imagem consecutivos.

Para se aventar Síndrome Congênita do Zika se propõe que sejam afastadas as STORCH e que seja realizada a pesquisa molecular viral do ZKV, bem como dos anticorpos contra o vírus (MOREIRA-SOTO,2018).

Espasmos infantis são descritos em séries de casos de pacientes com Síndrome Congênita do Zika, associados a um padrão de hipsarritmia no eletroencefalograma, caracterizando a Síndrome de West (ALVES, 2018; DA SILVA, 2016). ALVES et al (2018) descreveu que 43 pacientes de uma série de 102 casos apresentaram epilepsia no primeiro ano de vida.

É possível que a microcefalia seja apenas a ponta do iceberg, uma vez que outros achados de infecção com menos sequelas neurológicas podem ser atribuídas à infecção pelo Zika, como já documentado em alguns casos de pacientes que não nasceram com microcefalia e depois desenvolveram microcefalia durante o primeiro ano de vida (RIBEIRO, MARCHIORI, 2018; ARAGAO, 2017). Nestes casos, o comprometimento encefálico pode ser menor, com calcificações mais esparsas e maior volume encefálico (ARAGAO,2017).

Infecção no início da gravidez, entre o primeiro e o segundo semestre, são responsáveis pelas anomalias cerebrais encontradas e pelas perdas fetais. O maior risco parece ocorrer nas infecções ocorridas no primeiro trimestre (CHAN, 2016a).

A morte por ZKV é extremamente rara, mas pode ser associada com complicações neurológicas, em pacientes imunocomprometidos e em neonatos com Síndrome Congênita do Zika Vírus (CHAN, 2016a).

É possível que as infecções mais tardias possam levar a manifestações neurológicas mais leves, tais como retardo mental, autismo, déficit de atenção e hiperatividade, déficit auditivo e lesões oftalmológicas. A transmissão perinatal pode levar a manifestações leves da infecção por Zika e bom prognóstico (CHAN, 2016a).

2.1.5 Artrogripose Multiplex Congênita

Artrogripose ou Artrogripose Multiplex Congênita (AMC) são termos descritivos para relatar um grupo de condições que causam múltiplas contraturas, não progressivas, desde o nascimento (BINKIEWICZ-GLINSKA, 2016). Foi primeiramente descrita por Adolf Wilhelm Otto em 1841, em um bebê com extremidades curvas, com flexão de cotovelos, mãos e extremidades dos membros inferiores, além de escoliose (PORTER, 1995). O termo aplicado atualmente foi intitulado por Stern em 1923 (BINKIEWICZ-GLINSKA, 2016).

Afeta aproximadamente 1:3000 nascidos vivos e são resultantes da diminuição da movimentação fetal (DIMITRAKI, 2011). Os indivíduos nascem com contraturas em mais de uma área do corpo, acometendo membros superiores ou inferiores, coluna e mandíbula (ISAACSONA, 2018).

Pacientes com AMC costumam apresentar desordens em outros sistemas principalmente o genitourinário, gastrointestinal e o sistema nervoso central (DAHAN-OLIEL, 2018).

A classificação da AMC não é simples. HALL et al (2017) recomenda dois tipos de classificações: classificação clínica, pelo local de comprometimento; a classificação baseada pela causa; a classificação definida pelo processo etiológico; e, a classificação pelas características principais.

De acordo com a classificação clínica, a AMC se divide nas seguintes categorias: envolvimento de membros apenas (amioplasias e artrogripose distal tipo I), envolvimento dos membros e outro sistema (maioria das artrogripes distais) e envolvimento dos membros e desordens do sistema nervoso central ou déficit intelectual (maior grupo). (DAHAN-OLIEL, 2018; HALL, 2017).

A classificação definida pela causa separa a AMC nas seguintes categorias: condições intrínsecas ao feto; condições ambientais, particularmente doenças

maternas e teratógenos; condições extrínsecas, referentes ao ambiente uterino (HALL, 2017).

A classificação baseada na disfunção do desenvolvimento é dividida em: defeitos neuropáticos; defeitos da mielinização; defeitos da placa neuromuscular; miopatias; doenças metabólicas; displasia do tecido conectivo e esquelético; limitações do espaço; doenças maternas; e comprometimento vascular intrauterino (HALL, 2017).

A classificação pelas características principais engloba a amioplasia, a artrogripose distal e uma terceira categoria que abrange todos os outros que não se enquadram nos anteriores (HALL, 2017).

Amioplasia é o tipo mais comum de AMC e envolve, usualmente, contraturas nos 4 membros. Os ombros são rotados internamente, os cotovelos em extensão e fixos, os punhos são fixos em flexão e as mãos têm os dedos flexionados (GAITANIS, 2010). O nível intelectual é geralmente normal. Os músculos dos membros tem o tecido muscular substituído por tecido adiposo ou fibroso (HALL, 2017).

A artrogripose distal é um grupo de síndromes, que envolvem contraturas nas extremidades de mãos e pés. É a segunda forma mais comum de AMC. Tem uma grande variedade fenotípica e pode ou não estar associada à fraqueza muscular (GORDON, 1998).

O diagnóstico específico depende da anamnese gestacional, exame físico com a avaliação do grau de comprometimento articular, bem como do posicionamento da articulação, realização de fotografias e exames radiológicos e resposta às intervenções (DAHAN-OLIEL, 2018). Exames genéticos, biópsia muscular e exames laboratoriais, como crenitina-quinase, transaminases, ácido láctico e pesquisa de vírus que promovem infecção congênita, podem auxiliar a investigação da causa (DAHAN-OLIEL, 2018; BINKIEWICZ-GLINSKA, 2016).

A AMC pode estar associada à mutação de mais de 300 genes e pode ocorrer por herança genética ou ser esporádica (DAHAN-OLIEL, 2018; HALL, KIEFER, 2016). Do ponto de vista genético pode ser autossômico recessivo (25% dos casos), dominante (50% dos casos), ligado ao X, mitocondrial (pequena participação) e esporádico (3 a 5%) (BINKIEWICZ-GLINSKA, 2016).

Além das causas genéticas, a AMC pode ser secundária a várias outras causas que impõe redução da mobilidade fetal, tais como: anomalias estruturais uterinas, anormalidades vasculares intrauterinas ou fetais, desordens neurológicas centrais do feto, desordens neuromusculares fetais, doenças do tecido conjuntivo, exposição a teratógenos, condições maternas como esclerose múltipla e miastenia gravis (BINKIEWICZ-GLINSKA, 2016).

As causas neurológicas centrais, principalmente de origem medular, parecem ser a principal causa de AMC (PORTER,1995). Séries de casos e relatos de caso mostram em exames histopatológicos de pacientes com AMC a presença de disgenesia do Sistema Nervoso Central. A disgenesia é caracterizada pela desorganização ou diminuição do número de neurônios do córtex, dos núcleos motores do tronco e da medula espinhal (PORTER, 1995).

São descritos casos de hidrocefalia, hidranencefalia, polimicrogiria, arrinencefalia, agenesia de corpo caloso, degeneração do corno anterior da medula, calcificações intracranianas (PORTER, 1995).

Na medula espinhal foi observado, histologicamente, em séries de necropsia de pacientes com AMC que a coluna anterior da medula é mais fina, com menor número de neurônios e menos raízes anteriores, porém não são encontrados normalmente produtos inflamatórios e gliose. Os casos de AMC relacionados à eventos isquêmicos intrauterinos são associados à porencefalia ou polimicrogiria e a medula desses pacientes se apresentaram mais adelgada e com atenuação das raízes anteriores no segmento lombossacral e cervical (PORTER, 1995).

As causas de neuropatias periféricas associadas à AMC são secundárias a defeitos graves na mielinização das fibras (PORTER, 1995).

Os músculos associados à AMC são hipoplásicos, resultando em um membro em forma de tubo e com consistência pastosa. Os ossos são mais delgados, pode ocorrer fenda palatina e em meninos, criptoquirdia (DAHAN-OLIEL, 2018).

O diagnóstico pode ser favorecido pela ultrassonografia obstétrica ainda no primeiro trimestre (DAHAN-OLIEL,2018). Entre as contraturas se destaca o desvio ulnar das mãos, o talus pé vertical e ausência da prega palmar (ABRAHAM, DEVI, 2014).

Em estudo realizado por TJON et al (2018) foi observado que a qualidade da movimentação fetal estava alterada com pequena amplitude, movimentos lentos,

movimentos em uma só direção e participação reduzida de partes do corpo, especialmente tronco e cabeça. Casos de anormalidades estruturais do sistema nervoso central, com lisencefalia, estão incluídos nesta amostra.

Em uma série de 107 casos, 73,8% dos casos de artrogripose não foram detectados pela ultrassonografia (TJON, 2018). Achados ultrassonográficos que podem sugerir é redução da motilidade, achatamento fácil, múltiplas contraturas, polidrâmnio ou oligodramnio, hipoplasia pulmonar e restrição do crescimento (BINKIEWICZ-GLINSKA, 2016). Nas primeiras semanas pode ser evidente apenas edema nual e hidropsia fetal (DIMITRAKI, 2011).

Nos pacientes que apresentam sintomas neurológicos associados deve ser realizado RM de encéfalo, que pode detectar agenesia/hipogenesia do corpo caloso, lisencefalia, ventriculomegalia, microcefalia, aplasia do vermis cerebelar (BINKIEWICZ-GLINSKA, 2016; MASSA, 1988). A RM de medula pode mostrar atrofia de medula em alguns casos (FEDRIZZI, 1993).

Os relatos de caso e as séries de caso parecem evidenciar uma relação de defeitos da migração neuronal com o desenvolvimento de AMC, por comprometimento do trato corticoespinhal, mas a explicação embriogênica desta associação ainda não foi bem definida (BRODTKORB, 1994).

O tratamento da AMC é multidisciplinar e depende da condição de base associada (FISHER, 1970). Quando a causa é genética, deve ser realizado aconselhamento genético parenteral. Intensiva reabilitação com fisioterapia motora pode atenuar a deformidade e melhorar a mobilidade articular. Apesar do benefício da terapia de reabilitação 76% dos pacientes com deformidades em pés necessitam tratamento cirúrgico, 39% requer tratamento em joelhos e 18% em quadril. O tratamento cirúrgico tem melhor resultado quando realizado nos primeiros meses de vida (BINKIEWICZ-GLINSKA, 2016).

2.1.5.1 Eletroneuromiografia e artrogripose

A investigação eletrofisiológica, particularmente eletromiografia, é uma valiosa ferramenta para diagnóstico de envolvimento neurogênico ou bloqueio neuromuscular. Entretanto, a técnica é de difícil realização em crianças, devendo ser feita por um especialista experiente (FARDEAU, DESGUERRE, 2013). Algumas

anormalidades identificadas por este exame podem ser atribuídas pela imobilidade crônica, complicando a análise dos resultados (KANG,2003).

KANG et al (2003) descreveu uma série de pacientes com AMC e comparou o uso de eletroneuromiografia e biópsia muscular para definir a topografia do comprometimento. A EMG tem maior sensibilidade para detectar eventos neurogênicos do que miopáticos e a associação dos dois testes (EMG e biópsia) aumenta a acurácia.

GAITANIS et al (2010) descreveu uma série de cinco crianças com amiotrofia, sendo que quatro apresentavam dados eletrofisiológicos condizentes com comprometimento neurogênico envolvendo motoneurônios. A eletromiografia de agulha revelou sinais de desordem neurogênica crônica, com unidades motoras largas e de grande amplitude.

SÖDERGÅRD et al (1997) publicou uma série com 52 pacientes e destes 19 apresentavam comprometimento neurogênico, com unidades motoras amplas e largas, como as descritas na série acima, além de potenciais polifásicos. Outros dois apresentaram potenciais de fibrilação. A ENMG foi normal em 22 pacientes e em sete pacientes as unidades motoras não foram obtidas devido à importante atrofia muscular. Nesta série de casos a EMG foi marcadamente mais sensível que a biópsia muscular na identificação de desordem do corno anterior da medula.

Em outras séries de casos também foi evidenciada denervação crônica, mas sem atividade regenerativa (BHARUCHA, 1972; AMICK, 1967).

De acordo com a maioria dos estudos a principal origem da AMC é neurogênica. O estudo de condução dos nervos motor e sensitivo, geralmente, é normal (BRODTKORB,1994). Como a ENMG pode identificar a topografia do comprometimento é um importante instrumento e deve ser utilizado na investigação de pacientes com artrogripose (STHREL,1985).

2.1.6 Síndrome Congênita do Zika e artrogripose

A artrogripose é relatada em alguns pacientes com Síndrome Congênita do Zika (CHAN,2016a).

Pesquisa realizada com modelo animal de rato selvagem imunocompetente mostra presença de disrafismo, hidrocefalia e artrogripose dependendo da fase de

infecção das genitoras, o que pode sugerir que a gravidade fenotípica depende da época da infecção materna. (XAVIER-NETO,2017)

Estudo multicêntrico realizado por del Campo et al, avaliou 83 pacientes com microcefalia e 10% da amostra apresentava AMC, apesar de 42% apresentar contratura em pelo menos uma articulação. As contraturas são mais frequentes em punhos, tornozelos, cotovelos e joelhos (DEL CAMPO,2017).

Em uma série de 87 casos de SCZ em Pernambuco, Brasil, foram detectados 18 neonatos com artrogripose. Três deles apresentavam paralisia diafragmática. Não houve diferença no tamanho do perímetro cefálico nos pacientes com ou sem artrogripose (MENESES,2017). Também foi descrita em Salvador, Bahia, uma série de 60 casos de pacientes com SCZ, entre os quais 9,8% apresentavam artrogripose (SARNO,2017).

DÁVILA-CASTRODAD et al (2018) relatou a primeira autópsia em Porto Rico de um bebê com SCZ que foi a óbito no segundo dia de vida e apresentava hidrocefalia, artrogripose e grave degeneração encefálica. A genitora apresentou infecção diagnosticada na oitava semana de gestação.

Em série de 3 casos do México foi identificado um bebê com AMC nos 4 membros e microcefalia severa que foi a óbito por insuficiência respiratória no primeiro mês de vida. A necropsia não foi autorizada (CONTRERAS-CAPETILLO,2018).

Outro relato de caso de neonato com artrogripose e SCZ foi descrito no Texas e identificado ventriculomegalia, paquigiria temporal bilateral, heterotopia cerebelar, calcificação distrófica e malformação de Dandy-Walker. A medula espinhal não foi avaliada (ZACHARIAS,2017).

Na Europa houve o relato de um neonato com SCZ de genitora proveniente da Venezuela também apresentando AMC, além de hidrocefalia. A genitora apresentou rash generalizado com 8 semanas de gestação. Devido às múltiplas malformações foi autorizada a interrupção da gravidez e realizada autópsia fetal. Foi descrito espessamento do córtex cerebral e calcificações. A medula também não foi avaliada (PEREZ, 2016).

Uma série de sete casos do Ceará, Brasil, foram avaliados *postmortem* e identificados em 6 deles artrogripose. Todos tinham ventriculomegalia. Não foram

descritas alterações histológicas em medula espinhal. Todas as mães foram infectadas pelo ZKV no primeiro trimestre (SOUSA, 2017).

CHIMELLI et al (2018) a maior série de casos de autópsias, com 10 casos, sendo 3 natimortos e 7 recém-nascidos que sobreviveram entre 15 minutos e 37 horas. Nove mães apresentaram sintomas de infecção por ZKV entre a 4ª e a 18ª semana e uma mãe apresentou infecção com 28 semanas. Todos os bebês apresentavam artrogripose e ventriculomegalia ou hidrocefalia, exceto o da genitora com infecção no 3º trimestre.

Entre os achados histopatológicos destes pacientes estão polimicrogiria, heterotopia glioneuronal meníngea, displasia cortical, mielinização ausente em substância branca, gliose, atresia/estenose do aqueduto, ausência ou redução de tracto cortico-espinhal, degeneração ou perda de células neuronais motoras e raízes ventrais mais finas que as dorsais (CHIMELLI, 2018a).

Os estudos histopatológicos *postmortem* mostram também injúria medular nos pacientes com artrogripose, podendo representar um maior comprometimento dos pacientes deste subgrupo e possivelmente mais severa interrupção na migração neuronal, organização cortical ou ambos (CHIMELLI, 2018a).

Em 2018, CHIMELLI et al, descreveu em paciente com microcefalia e artrogripose em quatro membros ao nascimento que desenvolveu hidrocefalia durante os primeiros 5 meses de vida do lactente e depois foi à óbito. Foi observada persistência do ZKV nos tecidos fetais e sugerido que a gliose e microgliose persistente pode ter contribuído com a estenose do aqueduto e consequente hidrocefalia (CHIMELLI, 2018b).

ARAGÃO et al (2017) descreveu uma série de casos para avaliação de ressonância nuclear magnética em pacientes com e sem artrogripose e Síndrome Congênita do Zika. Foi encontrada redução das raízes ventrais, afilamento do corno anterior da medula, cone medular, das intumescências cervical e lombar em lactentes com artrogripose comparados aos sem artrogripose. Nos casos sem artrogripose a redução de volume ocorre nos segmentos torácicos (DE SOUZA, 2018). Foram evidenciadas mais calcificações periventriculares e cerebelares, bem como hipoplasia cerebelar e do tronco em pacientes no grupo com artrogripose (ARAGÃO, 2017).

Uma série de 4 casos de pacientes com paralisia diafragmática unilateral direita foi descrita por RAJAPAKSE et al (2018). Todos apresentavam artrogripose e microcefalia severa e morreram de insuficiência respiratória. É a primeira vez que se descreve este tipo de comprometimento secundário a uma infecção congênita. Foi sugerido pelos autores o comprometimento do sistema nervoso periférico, uma vez que casos em adultos são descritos por comprometimento de nervo frênico após infecções por alguns vírus (herpes zoster, dengue e vírus da imunodeficiência humana). Estes pacientes não foram submetidos a estudo com eletromiografia.

VAN DER LINDEN et al (2016) publicou uma série de 7 casos de pacientes com artrogripose e provável Síndrome Congênita do Zika, com avaliação por meio de eletroneuromiografia. Em todos os casos foi encontrado comprometimento de motoneurônio inferior, sugerindo causa neurogênica para o desenvolvimento da artrogripose. O nosso estudo tem o objetivo de ampliar esta série inicial de casos e avaliar pacientes portadores de SCZV com e sem artrogripose submetidos à ENMG.

2.2 HIPÓTESE

Os pacientes portadores de Síndrome Congênita do Zika com artrogripose apresentam comprometimento de motoneurônios.

2.3 OBJETIVOS

2.3.1 Geral

Identificar os achados eletroneuromiográficos dos pacientes portadores de Síndrome Congênita do Zika.

2.3.2 Específico

- Correlacionar as anormalidades ortopédicas com as alterações eletroneuromiográficas.
- Verificar se as alterações eletroneuromiográficas comprometem sistema nervoso central ou periférico.
- Analisar se há correspondência dos achados eletromiográficos com a presença de artrogripose.

2.4 METODOLOGIA

Foram analisados os prontuários de todos os pacientes portadores de Síndrome Congênita do Zika Vírus que realizaram o estudo de eletroneuromiografia, entre o ano de 2015 e 2017, na unidade de saúde SOS Neuro.

2.4.1 Aprovação do Comitê de Ética e local de avaliação

O estudo foi aprovado pelo comitê de ética em pesquisa da Universidade Federal de Pernambuco (número 90832318.0.0000.5208).

As crianças foram atendidas nos Centros Neuropediátricos do Hospital Barão de Lucena e na Associação de Assistência à Criança com Deficiência e os estudos eletromiográficos foram realizados na SOS Neuro Clinica, ambos em Recife, Brasil.

2.4.2 Amostra clínica e avaliação neuropediátrica

Setenta e oito bebês com SCZ provável foram incluídos no estudo, definidos como recém-nascidos com achados de imagem sugestivos de infecção SCZ, incluindo calcificações cerebrais, malformações do desenvolvimento cortical e / ou aumento ventricular, com resultado laboratorial negativo para sífilis, rubéola, vírus da imunodeficiência humana, toxoplasmose e citomegalovírus. Todas as crianças foram atendidas pelo mesmo neuropediatra (VvdL).

2.4.3 Avaliação ortopédica

As anormalidades ortopédicas foram diagnosticadas clinicamente pelo mesmo ortopedista pediátrico (ELRF). Radiografias simples foram algumas vezes usadas para confirmar o diagnóstico. A artrogripose foi definida pela presença de contraturas articulares em pelo menos duas regiões articulares diferentes ao nascimento. Outras anormalidades ortopédicas que não atendiam plenamente aos critérios para artrogripose também foram identificadas e relatadas. Estas anormalidades são compostas das posturas anormais reversíveis presentes ao nascimento e as deformidades congênitas restritas a uma região do corpo como a luxação congênita do quadril isolada e o pé torto congênito.

2.4.4 Avaliação eletroneuromiográfica

Os estudos eletromiográficos foram realizados pelo mesmo neurofisiologista clínico (OGL). Estudos de condução nervosa (NCS) foram realizados em nervos medianos (sensitivos e motores), nervos tibiais (motores) e nervos plantares mediais (sensoriais). A EMG foi realizada bilateralmente nos seguintes músculos: Bíceps Braquial, Extensor Comum dos Dedos, Músculo Tibial Anterior e musculatura torácica paraespinal superficial (semiespinal), aproximadamente nos níveis T2, T6 e T10. A presença de denervação muscular crônica foi considerada apenas se fossem encontrados sinais inequívocos de remodelação da unidade motora (mais de 50% dos potenciais de unidade motora polifásica grande) ou diminuição do número de unidades motoras (diminuição do recrutamento).

2.4.5 Análise Estatística:

Os dados foram tabulados na planilha do Microsoft Excel®. A presença ou ausência de artrogripose, anormalidades articulares não artrogripóticas e denervação muscular foram mapeadas em quatro regiões do corpo: braço direito, braço esquerdo, perna direita e perna esquerda. A denervação muscular também foi mapeada nos músculos torácicos paraespinhais.

Tabelas de contingência relatando a presença e ausência de artrogripose, anormalidades articulares não artrogripóticas e denervação muscular foram construídas para cada região do corpo e para as combinadas. Tabelas de contingência também foram construídas com relação à presença e ausência de artrogripose e anormalidades articulares não artrogripóticas em qualquer região do corpo e desnervação nos músculos paravertebrais.

A partir das tabelas de contingência foram calculadas as medidas de associação (Kappa, Odds Ratio) e os níveis de significância (Qui-Quadrado ou Teste Exato de Fischer, Razão de Confiança de 95% de Odds-Ratio), utilizando o software GraphPad Prism 8.0.1.

2.5 RESULTADOS

Setenta e oito crianças (37 do sexo feminino) com idades variando de 2 a 24 meses (média de 15 meses) no momento do exame foram incluídas no estudo. Amostras de líquido cefalorraquidiano de 59 bebês (77%) foram testadas por meio do ensaio imunoenzimático (ELISA) para anticorpos da imunoglobulina M (IgM) contra o vírus Zika. O teste foi positivo em 56 bebês (73%) e negativo em três bebês (4%), porém estes últimos foram testados após o primeiro mês de vida. Dezoito pacientes (23%) não foram submetidos a testes de anticorpos IgM. Todos esses 18 bebês tiveram resultados de tomografia de crânio altamente sugestivos de SCZ.

A artrogripose foi encontrada em pelo menos um dos membros em 20 pacientes (25,64%) da amostra. A tabela 1 apresenta a relação da presença de denervação em um dos membros e a presença ou não de AMC. A Figura 1 ilustra alguns membros artrogripóticos de pacientes da amostra com AMC.

Em todos os pacientes com artrogripose, sinais de denervação foram encontrados em pelo menos um dos membros. Por meio da avaliação segmentar dos membros, foi identificada denervação nos membros correspondentes, exceto em um indivíduo em que o segmento com artrogripose não apresentava denervação, mesmo que observado em outros músculos do paciente (quadro1).

Figura 1 - Crianças da amostra com Síndrome Congênita do Zika e Artrogripose.



Fonte: Imagens cedidas por Dra Vanessa Van der Linden (2019)

Tabela 1 - Crianças com Artrogripose Multiplex Congênita e denervação em pelo menos um dos membros

	ARTROGRIPOSE MULTIPLEX CONGÊNITA (n = 20)	SEM ARTROGRIPOSE MULTIPLEX CONGÊNITA (n = 58)
COM DENERVAÇÃO EM ALGUM MEMBRO	20	11
SEM DENERVAÇÃO EM ALGUM MEMBRO	0	47

Fonte: Fisher's test $p < 0,0001$ OR inf (IC 95% 22.24 - inf)

Quadro 1 - Presença de artrogripose e denervação muscular em qualquer membro e em cada um dos quatro membros, em pacientes com artrogripose

	ARTROGRIPOSE	DENERVAÇÃO
MEMBRO SUPERIOR DIREITO	15	14
MEMBRO SUPERIOR ESQUERDO	14	14
MEMBRO INFERIOR DIREITO	17	17
MEMBRO INFERIOR ESQUERDO	17	17

Fonte: O autor (2019)

Cinquenta e oito pacientes não tinham artrogripose e, dentre estes, 11 apresentavam sinais de denervação por eletroneuromiografia, em pelo menos um de seus membros. Todos esses pacientes apresentavam alguma alteração ortopédica congênita que não se enquadrava nos critérios de artrogripose, seja porque era restrito a uma região articular (por exemplo, pés tortos congênitos), seja por ser uma postura anormal reversível ao nascimento. No entanto, assim como nos pacientes com artrogripose, houve uma correlação entre a denervação e os segmentos afetados, como demonstrado na tabela 2.

A figura 2 ilustra alguns pacientes que se enquadram neste grupo de alterações ortopédicas não artrogripóticas.

Tabela 2 - Crianças com alterações ortopédicas congênitas não artrogripóticas e a presença de denervação

	CONTRATURA NÃO- AMC (n =13)	SEM CONTRATURAS (n= 45)
PRESENÇA DE DENERVAÇÃO EM MEMBROS	11	1
AUSÊNCIA DE DENERVAÇÃO EM MEMBROS	2	44

Fonte: Fisher's test $p < 0,001$ OR- 242 (IC 95% 20,89 - 2592)

Figura 2 - Crianças da amostra com alterações ortopédicas congênitas não artrogripóticas



Fonte: Imagens cedidas por Dra Vanessa Van der Linden (2019)

Os testes de condução sensorial foram normais em todas as crianças, com exceção de uma criança que apresentou um potencial mediano de ação do nervo sensorial de baixa amplitude (SNAP) devido à plexopatia braquial obstétrica superior. Os testes de condução motora foram normais em todas as crianças sem anormalidades ortopédicas. A baixa amplitude do nervo mediano e / ou o potencial de ação motora do nervo tibial (CMAP) foram encontrados em oito das crianças com artrogripose e em duas das crianças com deformidades articulares não causadas por artrogripose.

Sinais de denervação crônica na eletromiografia de agulha nos músculos paravertebrais torácicos foram encontrados em 18 crianças com artrogripose e em oito das crianças com alterações ortopédicas não artrogripóticas. Denervação restrita aos músculos paravertebrais foi encontrada em duas crianças que estavam no grupo com anormalidades ortopédicas não artrogripóticas. Uma dessas crianças tinha um tórax em forma de sino. Estes achados evidenciam uma correlação entre

denervação em musculatura paravertebral e a presença de AMC, como visualizado na tabela 3.

Tabela 3 - Crianças com Artrogripose Multiplex Congênita e denervação em musculatura paravertebral

	ARTROGRIPOSE MULTIPLEX CONGÊNITA (n = 20)	SEM ARTROGRIPOSE (n=58)
DENERVAÇÃO PARAVERTEBRAL	18	8
SEM DENERVAÇÃO PARAVERTEBRAL	2	50

Fonte: Fisher's test $p < 0,001$ OR 56,25 (IC 10,46 - 258,1)

Cinco pacientes (6,4%) apresentavam deformidades torácicas (Quadro 2), tipo pectus carinatum. Apenas uma das crianças não apresentava artrogripose, mas tinha postura anormal dos pés e das mãos. Esta criança apresentou denervação restrita à musculatura paravertebral. As outras quatro crianças com artrogripose apresentaram denervação em pelo menos um membro e na musculatura paravertebral. A figura 3 ilustra uma criança com deformidade torácica.

Além desses pacientes com deformidade torácica evidente, um paciente apresentava padrão respiratório típico de fraqueza de musculatura intercostal, com respiração paradoxal. Este paciente apresentava deformidade artrogripótica em quatro membros e tinha denervação em todos os membros e na musculatura paravertebral (Figura 4).

Figura 3 - Criança com Síndrome Congênita do Zika e pectus carinatum



Fonte: Imagens cedidas por Dra Vanessa Van der Linden (2019)

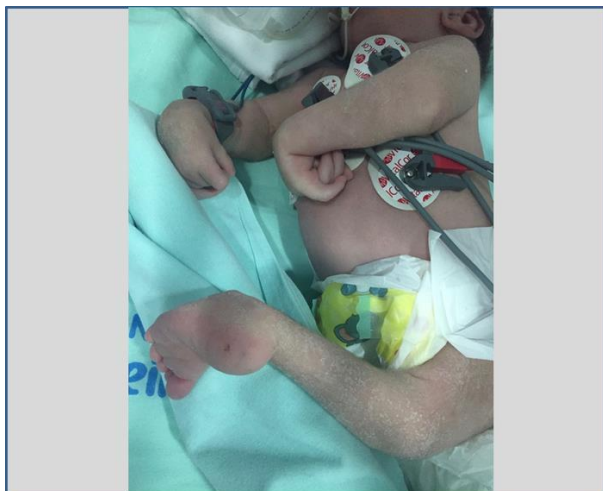
Três crianças (4%) apresentavam artrogripose e paralisia diafragmática. Todos estes três tinham denervação dos membros e músculos paraespinhais.

Quadro 2 - Deformidades torácicas, respiração paradoxal e paralisia diafragmática: números e porcentagens de pacientes com denervação e artrogripose muscular do membro e paraespinal

	DEFORMIDADES RÁDICAS (n=5)	PARALISIA DIAFRAGMÁTICA (n=3)	RESPIRAÇÃO PARADOXAL (n=1)
DENERVAÇÃO EM MEMBROS	4 (80%)	3 (100%)	0
DENERVAÇÃO PARAVERTEBRAL	5 (100%)	3 (100%)	1 (100%)
ARTROGRIPOSE	4 (100%)	3 (100%)	1 (100%)

Fonte: O autor (2019)

Figura 4 - Paciente com AMC e fraqueza muscular intercostal (em traqueostomia)



Fonte: Imagem cedida por Dra Vanessa Van der Linden (2019)

2.6 DISCUSSÃO

O trabalho apresentou uma série de 78 pacientes com SCZ submetido à avaliação eletrofisiológica, observando-se uma correlação entre a presença de denervação em membros e musculatura paravertebral com a presença de anormalidades ortopédicas ao nascimento que se enquadrem ou não nos critérios conceituais de artrogripose.

O comprometimento neurológico relacionado à artrogripose e anormalidades ortopédicas congênicas não artrogripóticas nesta amostra foram todas de origem neurogênica, com comprometimento de motoneurônios inferiores. Apenas um paciente apresentou comprometimento periférico, compatível com plexopatia braquial por possível distocia de parto. Isto difere dos adultos e crianças mais velhas, nas quais houve relatos de Síndrome de Guillain Barré, paralisia facial e trigeminal (MEHRJARDI, 2017).

Os músculos que apresentavam denervação foram diretamente relacionados às articulações comprometidas, nos pacientes artrogripóticos, excetuando-se apenas um membro.

As crianças com tórax em quilha e as com paralisia diafragmática chamavam atenção pelo quadro neurológico semelhante ao de crianças com doenças que comprometem motoneurônio inferior, como amiotrofia espinhal.

Existem poucos relatos ou séries de casos com SCZ associados à artrogripose, mas nenhum deles teve uma análise de EMG para ser comparada com esta pesquisa. VAN DER LINDEN et al (2016) publicaram um estudo com a descrição de sete crianças com artrogripose e comprometimento de motoneurônios inferiores no estudo de EMG. Nosso relato expandiu esse estudo para pacientes com e sem artrogripose e o mesmo envolvimento de neurônios motores foi encontrado.

Entretanto, o uso de EMG já está bem estabelecido na investigação de pacientes com AMC e apresenta alta sensibilidade para a identificação de comprometimento de motoneurônios (SODERGARD, 1997). Quando a amiotrofia tem causa miopática a sensibilidade é baixa (GAITANIS, 2010). A realização do exame em crianças e na presença de deformidades, requisitando profissional com experiência diferenciada, dificulta a execução deste exame e pode justificar a ausência de outros estudos comparativos a este (FARDEAU, DESGUERRE, 2013). Além disso, a maioria dos relatos de artrogripose em SCZ ocorre em estudos *postmortem* (CHIMELLI, 2018a).

Alguns trabalhos que mencionam a artrogripose associada ao SCZ foram estudos anatomopatológicos e há predomínio de artrogripose nessas amostras, o que sugere maior gravidade clínica em crianças com contraturas articulares (SOUZA, 2017; ZACHARIAS, 2017; MARTINEZ, 2016).

CHIMELLI et al (2017), realizou um estudo histopatológico de 10 neonatos, dos quais nove apresentavam artrogripose e faleceram nas primeiras horas de vida. Em todas as crianças com artrogripose foi encontrada uma redução do calibre da medula e das raízes ventrais. A coluna e raízes dorsais estavam preservadas em todos os pacientes. A redução do calibre da medula foi atribuída a finos tratos corticoespinhas e degeneração ou perda de neurônio motor anterior, além da presença de calcificações. Os pacientes que apresentavam deformidades restritas a membros superiores tinham o segmento lombossacral de calibre normal. O único paciente sem artrogripose não tinha alterações medulares. Este achado histopatológico corrobora com o que encontramos no estudo eletrofisiológico.

No exame de RM de medula também foi descrito redução das raízes ventrais, afilamento do corno anterior da medula, cone medular, das intumescências cervical e lombar em lactentes com artrogripose comparados aos sem artrogripose. Nos

casos sem artrogripose a redução de volume ocorre nos segmentos torácicos. Foram evidenciadas mais calcificações periventriculares e cerebelares, bem como hipoplasia cerebelar e do tronco em pacientes no grupo com artrogripose (DE SOUZA, 2018; ARAGÃO, 2017).

Não há estudos até o presente momento que realize uma comparação quanto à localização das alterações estruturais corticais nos pacientes com e sem artrogripose por exames de imagem.

É interessante notar que na maioria dos estudos dos pacientes portadores de AMC e SCZ as gestantes foram infectadas no primeiro trimestre, porém este não foi o objetivo de avaliação do trabalho vigente e não apresentamos esta informação (CHIMELLI, 2018; SOUZA, 2017).

Esta pesquisa não é capaz de responder por que algumas crianças são poupadas do comprometimento de motoneurônio inferior e por que apenas alguns grupamentos musculares são comumente afetados, levando a características típicas de deformidade. Provavelmente, o vírus atinge a medula de modo não uniforme, assim como ocorre no cérebro e parece haver também uma predileção maior deste vírus pelos motoneurônios, superior e/ou inferior, em detrimento a outros grupos neuronais (CHIMELLI, 2018a).

Talvez isso possa ser explicado pela formação do sistema nervoso central, uma vez que os corpos dos neurônios motor inferior e superior são formados pelo tubo neural, iniciando-se o processo na quarta semana de vida, enquanto a coluna dorsal é formada por prolongamentos dos gânglios espinhais (RAMESH, 2016). Os gânglios espinhais advém da crista neural, como todo o sistema nervoso periférico. Deste modo, poderíamos explicar que a rarefação dos neurônios motores superiores e inferiores, podem levar a um afilamento do cordão anterior. Talvez haja preservação do gânglio sensitivo, e por conseguinte, dos seus axônios, o que justificaria a conservação das raízes dorsais e da coluna posterior (BRONNER, SIMÕES-COSTA, 2016).

Séries de casos de crianças com artrogripose indicam que distúrbios neurológicos, centrais ou periféricos, são causas comuns de artrogripose e os principais de artrogripose grave (BAMSHAD, HEEST, 2009; WALLACH, 2018). Na maioria dos casos, a não ativação de neurônios motores inferiores pelo trato

corticoespinal é responsável pelo início da artrogripose (BAMSHAD, HEEST, 2009).

Entretanto, em alguns casos, também é relatado o envolvimento de neurônios motores inferiores, contribuindo para a imobilidade fetal (WALLACH, 2018). Esses aspectos podem explicar a presença de contraturas em alguns lactentes com SCZ.

É descrito ainda que a polimicrogiria perisilviana é uma das causas neurológicas da artrogripose (BAMSHAD, HEEST, 2009; PODURI, 2010). Essa região é a principal área de fixação do trato corticoespinal aos membros e sua integridade é fundamental para a formação de neurônios motores inferiores (WALLACH, 2018; PODURI, 2010).

A artrogripose associada ao envolvimento do corno anterior da medula espinal ocorre ao mesmo tempo do surgimento da polimicrogiria (12 a 16 semanas) (WALLACH, 2018). Esse período da embriogênese do tubo neural talvez explique por que algumas crianças com SCZ apresentam ou não artrogripose. Mais estudos são necessários para mostrar essa associação.

A limitação principal do estudo é a impossibilidade de se examinar todos os grupos musculares e nervos periféricos dessas crianças, tanto pelo desconforto causado por esse exame, quanto pela dificuldade técnica imposta pelas deformidades dos membros.

Outro fator limitante foi a correlação com o estudo sorológico, uma vez que os exames só chegaram ao Brasil seis meses após o início do surto de microcefalia, dificultando o diagnóstico definitivo, porque a sorologia para IgM pode ser negativa 12 semanas após a infecção. Nenhum dos pacientes apresentou PCR positivo para ZKV, provavelmente por ser uma infecção congênita. No entanto, esta situação não invalida nossos achados, uma vez que todas as crianças da amostra apresentam parâmetros clínico-radiológicos compatíveis com o SCZ.

3 CONCLUSÃO

O presente trabalho denominado Anormalidades Eletroneuromiográficas nos pacientes portadores de Síndrome Congênita do Zika Vírus teve como objetivo correlacionar os achados encontrados no estudo de eletrofisiologia em 78 crianças com Síndrome Congênita do Zika, através de dados obtidos de prontuários dos pacientes atendidos na clínica SOS Neuro.

O estudo de eletromiografia de agulha e de condução dos nervos foi realizado em um seletivo número de músculos e nervos que fossem capaz de representar segmentos medulares e raízes nervosas diferentes, de modo a conferir menos desconforto ao paciente e também poder proporcionar uma avaliação ampla do comprometimento. As deformidades articulares dos pacientes com artrogripose podem ter interferido no estudo de condução dos nervos.

Foi realizada uma extensa investigação bibliográfica com o intuito de identificar outros trabalhos que pudessem corroborar com os achados ou que fossem passíveis de comparação, porém não foram detectados artigos que relacionassem achados de eletromiografia com a presença concomitante de artrogripose e Síndrome Congênita do Zika.

Esta dissertação trouxe informações adicionais sobre a causa subjacente da artrogripose secundária à Síndrome Congênita do Zika, através da eletrofisiologia. Os achados corroboram as avaliações histopatológicas e por exame de imagem da possibilidade de comprometimento do neurônio motor pelo Zika Vírus.

Esta pesquisa foi capaz de correlacionar o comprometimento do segmento medular afetado com o membro artrogripótico, identificado clinicamente. Além disso, foi capaz de inferir que a articulação não precisa estar com uma deformidade irreversível para se detectar o comprometimento de motoneurônio. Posturas anormais não condizentes com o quadro de hipertonia esperado para os pacientes podem sugerir que haja comprometimento também de motoneurônio inferior, além do superior. Estas informações são importantes para o planejamento das terapias de reabilitação, uso de órteses e programações cirúrgicas, pois se pode antever as deformidades e evitar que estas sejam instaladas no paciente, dificultando ainda mais a função do membro afetado, além de poder acarretar dor.

Outro ponto a se destacar é a importância do uso da eletroneuromiografia para o diagnóstico de doenças neuromusculares, uma vez que este procedimento foi capaz de esclarecer a possível topografia da lesão promotora das anormalidades ortopédicas.

Estudos experimentais futuros são necessários para esclarecer a fisiopatologia exata da artrogripose relacionada à Síndrome Congênita do Zika,

REFERÊNCIAS

ABRAHAM, Reena ; DEVI, B. . Fetal akinesia deformation sequence: a case report and review of literature. **International Journal of Reproduction, Contraception, Obstetrics and Gynecology** , v. 3, n. 3, p. 843-846, sep 2014. Disponível em: <<https://www.ijrcog.org/index.php/ijrcog/issue/view/20>>. Acesso em: 12 set. 2018.

ABUSHOUK, Abdelrahman ; NEGIDA, Ahmed; AHMED, Hussien. An updated review of Zika virus. **Journal of Clinical Virology**, v. 84, p. 53-58, nov 2016. Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1386653216305455?via%3Dihub>>. Acesso em: 13 dez. 2019.

ALVES, Lucas et al. Article Congenital Zika Syndrome and Infantile Spasms: Case Series Study. **Journal of child neurology**, v. 33, n. 10, p. 664-666, sep 2018. Disponível em: <https://journals.sagepub.com/doi/abs/10.1177/0883073818780105?rfr_dat=cr_pub%3Dpubmed&url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori%3Arid%3Aacrossref.org&journalCode=jcna>. Acesso em: 5 jan. 2019.

AMICK, Lawrence D.; JOHNSON, Warren W.; SMITH, Harris L. Electromyographic and histopathologic correlations in arthrogryposis. **Archives of neurology**, v. 16, n. 5, p. 512-523, 1967. Disponível em: <<https://jamanetwork.com/journals/jamaneurology/article-abstract/567294>>. Acesso em: 5 jan. 2019.

ARAGAO, M.F.V.V. et al. Spectrum of Spinal Cord, Spinal Root, and Brain MRI Abnormalities in Congenital Zika Syndrome with and without Arthrogryposis. **AJNR. American journal of neuroradiology**, v. 38, n. 5, p. 1045-1053, mai 2017. Disponível em: <<http://www.ajnr.org/content/38/5/1045.long>>. Acesso em: 7 dez. 2018.

ARAGAO, MFVV 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”? **American journal of neuroradiology**, v. 38, n. 7, p. 1427-1434, jul 2017. Disponível em: <<http://www.ajnr.org/content/38/7/1427.long>>. Acesso em: 8 dez. 2018.

ATIF, Muhammad et al. Zika virus disease: a current review of the literature. **Infection** , v. 44, n. 6, p. 695–705, dec 2016. Disponível em:

<<https://link.springer.com/article/10.1007%2Fs15010-016-0935-6>>. Acesso em: 13 dez. 2018.

AZEVEDO, Raimunda et al. Zika virus epidemic in Brazil. I. Fatal disease in adults: Clinical and laboratorial aspects.. **Journal of clinical virology : the official publication of the Pan American Society for Clinical Virology**, v. 85, p. 56-64, dec 2016. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5233712/>>. Acesso em: 15 dez. 2018.

AZEVEDO, Raimunda T. ,b Arnaldo J. Martins Filho,b Consuelo S. Oliveira,; ARAUJO, Marialva. Zika virus epidemic in Brazil. I. Fatal disease in adults: Clinical and laboratorial aspects. **Journal of clinical virology : the official publication of the Pan American Society for Clinical Virology**, v. 85, p. 56–64, dec 2016.

BARDINA, Susana V. et al. Enhancement of Zika virus pathogenesis by preexisting antinflavivirus immunity. **Science.** , v. 356, n. 6334, p. 175–180, abr 2017. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5714274/>>. Acesso em: 13 dez. 2018.

BEAVER, Jacob et al. Evolution of Two Major Zika Virus Lineages: Implications for Pathology, Immune Response, and Vaccine Development. **Frontiers in immunology**, v. 9 , p. 1640, 2018. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6058022/>>. Acesso em: 13 dez. 2018.

BELL, T. M.; FIELD, E. J. ; NARANG, H. K.. Zika Virus Infection of the Central Nervous System of Mice. **Archives of Virology**, v. 35 , n. 2-3, p. 183–193, jun 1971. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5240632/>>. Acesso em: 12 dez. 2018.

BHARUCHA, E. P. ; PANDYA, S. S.; DASTUR, Darab. Arthrogryposis multiplex congenita: Part 1: Clinical and electromyographic aspects. **Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry**, v. 35, n. 4, p. 425–434, aug 1972. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC494101/>>. Acesso em: 7 jan. 2019.

BINKIEWICZ-GLIŃSKA, Anna et al. Arthrogryposis multiplex congenital - multidisciplinary care - including own experience.. **Developmental period medicine**, v. 20, n. 3, p. 191-196, 2016. Disponível em: <<http://medwiekurozwoj.pl/articles/2016-3-5.pdf>>. Acesso em: 6 jan. 2019.

BLÁZQUEZ, Ana-Belén et al. Stress responses in flavivirus-infected cells: activation of unfolded protein response and autophagy . **Frontiers in microbiology**, v. 5, p. 266, 2014. Disponível em:

<<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4042264/>>. Acesso em: 12 dez. 2018.

BOORMAN, J. P. T; PORTERFIELD, J. S.. A simple technique for infection of mosquitoes with viruses; transmission of Zika virus. **Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene**, v. 50, n. 3, mai 1956. Disponível em: <<https://academic.oup.com/trstmh/article-abstract/50/3/238/1899150?redirectedFrom=fulltext>>. Acesso em: 5 jan. 2019.

BRASIL, P. et al. Zika Virus Infection in Pregnant Women in Rio de Janeiro. **The New England journal of medicine**, v. 375, n. 24, p. 2321-2334, dec 2016. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5323261/>>. Acesso em: 4 jan. 2019.

BRITO, Carlos et al. Persistent detection of Zika virus RNA from an infant with severe microcephaly – a case report. **BMC infectious diseases**, v. 18, n. 1, p. 388, aug 2018. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6086026/>>. Acesso em: 3 jan. 2019.

BRODTKORB, E. et al. Epileptic seizures, arthrogryposis, and migrational brain disorders: a syndrome?. **Acta neurologica Scandinavica**, v. 90, n. 4, p. 232-240, oct 1994. Disponível em: <<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/j.1600-0404.1994.tb02713.x>>. Acesso em: 12 dez. 2018.

BRONNER, Marianne E. ; SIMÕES-COSTA, Marcos . The neural crest migrating into the 21st century. **Current topics in developmental biology**, v. 116, p. 115-134, 2016. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5100668/pdf/nihms824984.pdf>>. Acesso em: 29 jan. 2019.

CASALE, Thomas B. et al. Zika Virus: An Emerging Infectious Disease with Serious Perinatal and Neurologic Complications. **Journal of Allergy and Clinical Immunology**, v. 141, n. 2, p. 482-490, feb 2018. Disponível em: <[https://www.jacionline.org/article/S0091-6749\(17\)32916-0/fulltext](https://www.jacionline.org/article/S0091-6749(17)32916-0/fulltext)>. Acesso em: 13 dez. 2018.

CAUCHEMEZ, S et al. Association between Zika virus and microcephaly in French Polynesia, 2013–2015: a retrospective study. **Lancet**, v. 387, n. 10033, p. 2125-2132, 21 mai 2016. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4909533/>>. Acesso em: 8 jan. 2019.

CHAN, Jasper et al. Differential cell line susceptibility to the emerging Zika virus: implications for disease pathogenesis, non-vector-borne human transmission and animal reservoirs. **Emerging microbes & infections**, v. 24, n. 5, p. e93, ago 2016.

Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5034105/>>. Acesso em: 19 dez. 2018.

CHAN, Jasper et al. Zika fever and congenital Zika syndrome: An Q7 unexpected emerging arboviral disease?. **The Journal of infection**, v. 72, n. 5, p. 507-524, mai 2016. Disponível em: <[https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0163-4453\(16\)00061-X](https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0163-4453(16)00061-X)>. Acesso em: 12 dez. 2018.

CHANG, Christopher et al. The Zika outbreak of the 21st century. **Journal of autoimmunity**, v. 68, p. 1-13, apr 2016. Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0896841116300087?via%3Dihub>>. Acesso em: 5 fev. 2018.

CHIMELLI, L. ; AVVAD-PORTARI, E.. Congenital Zika virus infection: a neuropathological review. **Child's nervous system : ChNS : official journal of the International Society for Pediatric Neurosurgery**, v. 34, n. 1, p. 95-99, jan 2018. Disponível em: <<https://link.springer.com/article/10.1007%2Fs00381-017-3651-3>>. Acesso em: 8 dez. 2018.

CHIMELLI, Leila et al. Persistence of Zika Virus After Birth: Clinical, Virological, Neuroimaging, and Neuropathological Documentation in a 5-Month Infant With Congenital Zika Syndrome. **Journal of neuropathology and experimental neurology**, v. 77, n. 3, p. 193-198, mar 2018. Disponível em: <<https://academic.oup.com/jnen/article-abstract/77/3/193/4807504?redirectedFrom=fulltext>>. Acesso em: 7 dez. 2018.

CONTRERAS-CAPETILLO, Silvina Noemí et al. Birth Defects Associated With Congenital Zika Virus Infection in Mexico. **Clinical pediatrics**, v. 57, n. 8, p. 927-936, jul 2018. Disponível em: <https://journals.sagepub.com/doi/abs/10.1177/0009922817738341?rfr_dat=cr_pub%3Dpubmed&url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori%3Arid%3Acrossref.org&journalCode=cpja>. Acesso em: 8 jan. 2019.

CORDEIRO, Marli et al. Results of a Zika Virus (ZIKV) Immunoglobulin M-Specific Diagnostic Assay Are Highly Correlated With Detection of Neutralizing Anti-ZIKV Antibodies in Neonates With Congenital Disease.. **The Journal of infectious diseases**, v. 214, n. 12, p. 1897-1904, dec 2016. Disponível em: <<https://academic.oup.com/jid/article/214/12/1897/2632601>>. Acesso em: 5 set. 2018.

DA SILVA PONE, Marcos Vinicius et al. Zika virus infection in children: epidemiology and clinical manifestations Childs Nerv Syst . **Child's Nervous**

System, v. 34, n. 1, p. 63–71, Jan 2018. Disponível em:

<<https://link.springer.com/article/10.1007%2Fs00381-017-3635-3>>. Acesso em: 15 dez. 2018.

DA SILVA, Antonio et al. Early Growth and Neurologic Outcomes of Infants with Probable Congenital Zika Virus Syndrome. **Emerging infectious diseases**, v. 22, n. 11, p. 1953–1956, nov 2016. Disponível em:

<<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5088045/>>. Acesso em: 11 jan. 2019.

DA SILVA, Ivan et al. Neurologic Complications Associated With the Zika Virus in Brazilian Adults.. **JAMA neurology**, v. 74, n. 10, p. 1190–1198, oct 2017.

Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5710239/>>. Acesso em: 12 jan. 2019.

DAHAN-OLIEL, Noémi et al. Development of a research platform for children with arthrogryposis multiplex congenita: study protocol for a pilot registry. **BMJ**, v. 8, n. 6, p. e021377, Jun 2018. Disponível em:

<<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6042585/>>. Acesso em: 12 dez. 2018.

DE LAVAL, F. et al. Infections à virus Zika. **Médecine et Santé Tropicales**, v. 26, n. 2, 2016. Disponível em: <https://www.jle.com/fr/revues/mst/e-docs/infections_a_virus_zika_307571/article.phtml>. Acesso em: 13 jan. 2019.

DE SOUZA, Andrea Silveira et al. Imaging findings in congenital Zika virus infection syndrome: an update. **Child's Nervous System**, v. 34, n. 1, p. 85–93, jan 2018. Disponível em: <<https://link.springer.com/article/10.1007%2Fs00381-017-3637-1>>. Acesso em: 7 dez. 2018.

DEJNIRATTISAI, Wanwisa et al. Dengue virus sero-cross-reactivity drives antibody-dependent enhancement of infection with zika virus. **Nature immunology**, v. 17, n. 9, p. 1102–1108, set 2016. Disponível em:

<<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4994874/>>. Acesso em: 12 dez. 2018.

DEL CAMPO, Miguel et al. The phenotypic spectrum of congenital Zika syndrome. **American journal of medical genetics. Part A**, v. 173, n. 4, p. 841-857, apr 2017. Disponível em:

<<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/ajmg.a.38170>>. Acesso em: 3 jan. 2019.

DICK, G. ; KITCHEN, S. ; HADDOW, A. . ZIKA VIRUS : (I). ISOLATIONS AND SEROLOGICAL SPECIFICITY. **Transactions of the Royal Society of Tropical**

Medicine and Hygiene, v. 46, n. .5, p. 509-520, set 1952. Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0035920352900424>>. Acesso em: 3 jan. 2019.

DIMITRAKI, MARINA et al. Prenatal assessment of arthrogyrosis. A review of the literature. **The Journal of Maternal-Fetal and Neonatal Medicine**, v. 24, n. 1, p. 32–36, jan 2011. Disponível em: <<https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.3109/14767058.2010.482615?journalCode=ijmf20>>. Acesso em: 7 jan. 2018.

DIOP, Fodé et al. Zika virus infection modulates the metabolomic profile of microglial cells. **PLoS One**, v. 13, n. 10, p. e0206093, out 2018. Disponível em: <<https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0206093>>. Acesso em: 17 dez. 2018.

DUCA, Lindsey et al. Zika Virus Disease and Associated Neurologic Complications.. **Current Infectious Disease Reports**, v. 19, p. 4, jan 2017. Disponível em: <<https://link.springer.com/article/10.1007%2Fs11908-017-0557-x>>. Acesso em: 3 jan. 2019.

DUDLEY, Dawn et al. A rhesus macaque model of Asian-lineage Zika virus infection. **Nature**, v. 7, p. 12204, jun 2016. Disponível em: <<https://www.nature.com/articles/ncomms12204>>. Acesso em: 12 dez. 2018.

DUFFY, MR et al. Zika Virus Outbreak on Yap Island, Federated States of Micronesia. **The New England journal of medicine**, v. 360, n. 24, p. 2536-2543, 11 jun 2009. Disponível em: <https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa0805715?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub%3dwww.ncbi.nlm.nih.gov>. Acesso em: 29 nov. 2018.

DÁVILA-CASTRODAD, Nicolle M. et al. First Autopsy of a Newborn with Congenital Zika Syndrome in Puerto Rico. **Puerto Rico health sciences journal**, v. 37, p. S81-S84, dec 2018. Disponível em: <<http://prhsj.rcm.upr.edu/index.php/prhsj/article/view/1813/1161>>. Acesso em: 9 jan. 2019.

EFTEKHARI-HASSANLOUIE, S.; LE GUERN, A.; OEHLER, E.. La fièvre zika. **La Revue de Médecine Interne**, v. 38 , n. 8, p. 526-530, aug 2017. Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0248866317300243?via%3Dihub>>. Acesso em: 13 dez. 2018.

FAGBAMI , A. Zika virus infections in Nigeria: virological and seroepidemiological investigations in Oyo State. **The Journal of hygiene**, v. 83, n. 2, p. 213-219, out

1979. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2129900/>>. Acesso em: 28 nov. 2018.

FAIZAN, MI et al. Zika Virus-Induced Microcephaly and Its Possible Molecular Mechanism. **Intervirology**, v. 59, n. 3, p. 152-158, 13 jan 2017. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28081529>>. Acesso em: 3 jan. 2019.

FAJARDO, Alvaro et al. Bayesian Coalescent Inference Reveals High Evolutionary Rates and Diversification of Zika Virus Populations. **Journal of medical virology**, v. 88, n. 10, p. 1672-1676, out 2016. Disponível em: <<https://doi.org/10.1002/jmv.24596>>. Acesso em: 13 abr. 2018.

FARDEAU, Michell; DESGUERRE, Isabelle. **Handbook of Clinical Neurology**: Diagnostic workup for neuromuscular diseases. 3. ed, v. 113. 2013, p. 1291-1297. Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780444595652000010?via%3Dihub>>. Acesso em: 12 jan. 2019.

FARIA, NR et al. Establishment and cryptic transmission of Zika virus in Brazil and the Americas. **Nature**, v. 546, n. 7658, p. 406–410, 15 Jun 2017. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5722632/>>. Acesso em: 2 jan. 2019.

FAYE, Oumar et al. Molecular Evolution of Zika Virus during Its Emergence in the 20th Century. **PLoS neglected tropical diseases**, v. 8 , n. 1, p. e2636, jan 2014. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3888466/pdf/pntd.0002636.pdf>>. Acesso em: 13 dez. 2018.

FEDRIZZI, Ermeilina et al. Neurogenic Arthrogryposis Multiplex Congenita: Clinical and MRI Findings. **Pediatric neurology**, v. 9, n. 5, p. 343-348, sep-oct 1993. Disponível em: <[https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/0887-8994\(93\)90102-I](https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/0887-8994(93)90102-I)>. Acesso em: 23 jun. 2018.

FISHER, Robert L. et al. Artbrogryposis investigation multiplex congenita: A clinical. **The Journal of Pediatrics** , v. 76 , n. 2, p. 255–261, feb 1970. Disponível em: <[https://www.jpeds.com/article/S0022-3476\(70\)80171-8/abstract](https://www.jpeds.com/article/S0022-3476(70)80171-8/abstract)>. Acesso em: 3 dez. 2018.

FOY, Brian et al. Probable Non–Vector-borne Transmission of Zika Virus, Colorado, USA. **Emerging infectious diseases**, v. 17, n. 5, p. 880-882, mai 2011. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3321795/>>. Acesso em: 14 dez. 2018.

FUJITA, Ryosuke et al. Persistent viruses in mosquito cultured cell line suppress multiplication of flaviviruses. **Heliyon**, v. 4 , n. 8, p. e00736, ago 2018. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6107885/>>. Acesso em: 7 jan. 2019.

GAITANIS, John N. et al. Electrophysiologic Evidence for Anterior Horn Cell Disease in Amyoplasia. **Pediatric neurology**, v. 43, n. 2, p. 142-147, aug 2010. Disponível em: <[https://www.pedneur.com/article/S0887-8994\(10\)00182-7/fulltext](https://www.pedneur.com/article/S0887-8994(10)00182-7/fulltext)>. Acesso em: 12 jan. 2019.

GELY-ROJAS, Leticia et al. Congenital Zika Syndrome in Puerto Rico, Beyond Microcephaly, A Multiorgan Approach.. **Puerto Rico health sciences journal**, v. 37, p. 73-76, dec 2018. Disponível em: <<http://prhsj.rcm.upr.edu/index.php/prhsj/article/view/1809/1159>>. Acesso em: 5 jan. 2019.

GINIERAB, Mylènedé et al. Zika without symptoms in returning travellers: What are the implications?. **Travel medicine and infectious disease**, v. 14, n. 1, p. 16-20, jan-fev 2016. Disponível em: <[https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1477-8939\(16\)00014-4](https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1477-8939(16)00014-4)>. Acesso em: 12 dez. 2018.

GIRI, Rajanish et al. Intrinsically Disordered Side of the Zika Virus Proteome. **Send to: Frontiers in cellular and infection microbiology**, v. 6, n. 144, nov 2016. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5095677/>>. Acesso em: 13 ago. 2019.

GONG, Danyang et al. High-Throughput Fitness Profiling of Zika Virus E Protein Reveals Different Roles for Glycosylation during Infection of Mammalian and Mosquito Cells. **iScience**, v. 1, p. 97-111, mar 2018. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6135943/>>. Acesso em: 17 set. 2018.

GORDON, Neil . Arthrogryposis multiplex congenita: Review article. **Brain & Development** , v. 20, n. 7, p. 507-511, 1998. Disponível em: <<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0387760498000370>>. Acesso em: 9 dez. 2018.

GUEVARA, Jade; AGARWAL-SINHA , Swati. Ocular abnormalities in congenital Zika syndrome: a case report, and review of the literature. **Journal of medical case reports**, v. 12, n. 1, p. 161, jun 2018. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5994093/>>. Acesso em: 12 jan. 2019.

HALL, Judith G. ; KIMBER, Eva; VAN BOSSE, Harold J. P.. Genetics and Classifications: ARTHROGRYPOSIS 2017 SUPPLEMENT. **Journal of pediatric orthopedics** , v. 37, n. 5, jul/aug 2017. suplemento 1. Disponível em: <<https://insights.ovid.com/pubmed?pmid=28594686>>. Acesso em: 8 mar. 2018.

HALL, Judith G. ; KIEFER, Jeff . Arthrogryposis as a Syndrome: Gene Ontology Analysis. **Molecular syndromology**, v. 7, n. 3, p. 101-109, jul 2016. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4988256/>>. Acesso em: 13 fev. 2018.

HASAN, S. Saif et al. Structural biology of Zika virus and other flaviviruses. **Nature structural & molecular biology**, v. 25, n. 1, p. 13-20, jan 2018. Disponível em: <<https://www.nature.com/articles/s41594-017-0010-8>>. Acesso em: 2 jan. 2019.

HAYES, EB. Zika virus outside Africa. **Emerging infectious diseases**, v. 15, n. 9, p. 1347-1350, set 2009. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2819875/>>. Acesso em: 13 dez. 2018.

HUESTON, L ; RAMIREZ, R; MAHALINGAM, S. Enhancement of Zika Infection by Dengue Virus-Specific Antibody Is Associated With Low Levels of Antiviral Factors.. **The Journal of infectious diseases**, v. 216, n. 5, p. 612-614, set 2017. Disponível em: <<https://academic.oup.com/jid/article/216/5/612/4102285>>. Acesso em: 3 jan. 2019.

HYGINO DA CRUZ, L.C. et al. Neuroimaging Findings of Zika Virus–Associated Neurologic Complications in Adults. **American Journal of Neuroradiology** , v. 39, n. 11, p. 1967-1974, nov 2018. Disponível em: <<http://www.ajnr.org/content/39/11/1967.long>>. Acesso em: 4 jan. 2019.

IOOS, S. et al. Current Zika virus epidemiology and recent epidemics. **Médecine et maladies infectieuses** , v. 44 , n. 7, p. 302–307, jul 2014. Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0399077X14001085?via%3Dihub>>. Acesso em: 30 jan. 2019.

ISAACSONA, Glenn ; DRUMB, Elizabeth T. . Difficult airway management in children and young adults with arthrogryposis. **World journal of otorhinolaryngology - head and neck surgery**, v. 4, n. 2, p. 122-125, jul 2018. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6074018/>>. Acesso em: 2 jan. 2019.

KANG, Peter B. et al. Diagnostic Value of Electromyography and Muscle Biopsy in Arthrogryposis Multiplex Congenita. **Annals of neurology**, v. 54, n. 6, p. 790-795, dec 2003. Disponível em:

<<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/ana.10769>>. Acesso em: 12 jan. 2019.

KLASE, Zachary et al. Zika Fetal Neuropathogenesis: Etiology of a Viral Syndrome.. **PLoS neglected tropical diseases**, v. 10 , n. 8, p. e000487, ago 2016. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4999274/>>. Acesso em: 12 dez. 2018.

KUMAR, Anil et al. Zika virus inhibits type-I interferon production and downstream signaling. **EMBO reports**, v. 17, n. 12, p. 1766–1775, dez 2016. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5283583/>>. Acesso em: 15 dez. 2018.

LANCIOTTI, Robert S. et al. Genetic and Serologic Properties of Zika Virus Associated with an Epidemic, Yap State, Micronesia, 2007. **Emerging infectious diseases**, v. 14, n. 8, p. 1232-1239, ago 2008. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2600394/>>. Acesso em: 12 dez. 2018.

LAZEAR, Helen et al. A Mouse Model of Zika Virus Pathogenesis. **Cell host & microbe**, v. 19, n. 5, p. 720–730, mai 2016. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4866885/>>. Acesso em: 15 dez. 2018.

LI, Cui et al. Disruption of glial cell development by Zika virus contributes to severe microcephalic newborn mice. **Cell Discovery**, v. 4, n. 43, jul 2018. Disponível em: <<https://www.nature.com/articles/s41421-018-0042-1>>. Acesso em: 13 dez. 2018.

LIANG, Qiming et al. Zika Virus NS4A and NS4B Proteins Deregulate Akt-mTOR Signaling in Human Fetal Neural Stem Cells to Inhibit Neurogenesis and Induce Autophagy. **Cell Stem Cell**, v. 19, n. 5, p. 663–671, nov 2016. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5144538/>>. Acesso em: 12 dez. 2018.

MACNAMARA, FN. Zika virus: a report on three cases of human infection during an epidemic of jaundice in Nigeria. **Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene**, v. 48, n. 2, p. 139-145, mar 1954. Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0035920354900061>>. Acesso em: 18 jan. 2019.

MAJUMDER, MS et al. Seasonality of birth defects in West Africa: could congenital Zika syndrome be to blame?. **F1000Research**, v. 7, p. 159, feb 2018. Disponível em: <https://www.researchgate.net/publication/323000400_Seasonality_of_birth_defects>

_in_West_Africa_could_congenital_Zika_syndrome_be_to_blame>. Acesso em: 11 jan. 2019.

MANANGEESWARAN, Mohanraj ; IRELAND, Derek ; VERTHELYI, Daniela. Zika (PRVABC59) Infection Is Associated with T cell Infiltration and Neurodegeneration in CNS of Immunocompetent Neonatal C57Bl/6 Mice. **PLoS pathogens**, v. 12, n. 11, p. e1006004, nov 2016. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5113993/>>. Acesso em: 13 dez. 2018.

MARQUES, Fernanda et al. Children Born With Congenital Zika Syndrome Display Atypical Gross Motor Development and a Higher Risk for Cerebral Palsy. **Journal of child neurology**, nov 2018. Disponível em: <https://journals.sagepub.com/doi/abs/10.1177/0883073818811234?rfr_dat=cr_pub%3Dpubmed&url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori%3Arid%3Acrossref.org&journalCode=jcna>. Acesso em: 12 dez. 2018.

MARQUES, Vinícius et al. Neurologic complications in congenital Zika virus infection. **Pediatric Neurology**, v. 91, p. 3-10, 2019. Disponível em: <[https://www.pedneur.com/article/S0887-8994\(18\)30685-4/fulltext](https://www.pedneur.com/article/S0887-8994(18)30685-4/fulltext)>. Acesso em: 26 jan. 2019.

MARTINES, Roosecelis Brasil et al. Pathology of congenital Zika syndrome in Brazil: a case series. **Lancet**, v. 388, n. 10047, p. 898-904, aug 2016. Disponível em: <[https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(16\)30883-2/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(16)30883-2/fulltext)>. Acesso em: 7 dez. 2018.

MASSA, G. et al. Arthrogryposis Multiplex Congenita Associated with Lissencephaly: A Case Report. **Neuropediatrics**, v. 19, n. 1, p. 24-26, feb 1988. Disponível em: <<https://www.thieme-connect.com/products/ejournals/abstract/10.1055/s-2008-1052396>>. Acesso em: 9 dez. 2018.

MEDIN, Carey ; ROTHMAN, Alan. Zika Virus: The Agent and Its Biology, With Relevance to Pathology. **Archives of pathology & laboratory medicine**, v. 141, n. 1, p. 33-42, jan 2017. Disponível em: <http://www.archivesofpathology.org/doi/10.5858/arpa.2016-0409-RA?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub%3dpubmed>. Acesso em: 12 set. 2018.

MEDINA, Marco T. ; MEDINA-MONTOYA, Marco . New spectrum of the neurologic consequences of Zika.. **Journal of the neurological sciences**, v. 383 , p. 214–

215, dec 2017. Disponível em: <[https://www.jns-journal.com/article/S0022-510X\(17\)34426-X/fulltext](https://www.jns-journal.com/article/S0022-510X(17)34426-X/fulltext)>. Acesso em: 9 jan. 2019.

MEHRJARDI, Mohammad et al. Neuroimaging findings of postnatally acquired Zika virus infection: a pictorial essay. **Japanese journal of radiology**, v. 35, n. 7, p. 45-49, jul 2017. Disponível em: <<https://link.springer.com/article/10.1007%2Fs11604-017-0641-z>>. Acesso em: 11 jan. 2019.

MENESES, Jucille do Amaral et al. Lessons Learned at the Epicenter of Brazil's Congenital Zika Epidemic: Evidence From 87 Confirmed Cases. **Clinical Infectious Diseases**, v. 64, n. 10, p. 1302–1308, may 2017. Disponível em: <<https://academic.oup.com/cid/article/64/10/1302/3051955>>. Acesso em: 8 jan. 2018.

MINER, Jonathan et al. Zika virus infection during pregnancy in mice causes placental damage and fetal demise. **Cell**, v. 165, n. 5, p. 1081–1091, mai 2016. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4874881/>>. Acesso em: 12 dez. 2018.

MINISTÉRIO DA SAÚDE, BRASIL. Monitoramento integrado de alterações no crescimento e desenvolvimento relacionadas à infecção pelo vírus Zika e outras etiologias infecciosas, até a Semana Epidemiológica 45 de 2018. **Boletim Epidemiológico**. Brasil, v. 49, Dez 2018. Disponível em: <<http://portalarquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2018/novembro/07/2018-052-Monitoramento-integrado-Semana-Epidemiologica-35-publicacao.pdf>>. Acesso em: 14 jan. 2019.

MOORE, Cynthia et al. Congenital Zika Syndrome: Characterizing the Pattern of Anomalies for Pediatric Healthcare Providers. **JAMA pediatrics**, v. 171, n. 3, p. 288–295, mar 2017. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5561417/>>. Acesso em: 13 jan. 2019.

MOREIRA-SOTO, Andres et al. Exhaustive TORCH Pathogen Diagnostics Corroborate Zika Virus Etiology of Congenital Malformations in Northeastern Brazil. **mSphere**, v. 3, n. 4, p. 00278-18, aug 2018. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6083096/>>. Acesso em: 3 dez. 2018.

MUSSO, Didier; GUBLER, Duane. Zika Virus. **Clinical Microbiology Reviews**, v. 29, n. 3, p. 487–524, jul 2016. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27029595>>. Acesso em: 14 jan. 2019.

NAYAK, Shridha et al. Pathogenesis and Molecular Mechanisms of Zika Virus. **Seminars in reproductive medicine**, v. 34, n. 05, p. 266-272, 2016. Disponível em: <<https://www.thieme-connect.com/products/ejournals/abstract/10.1055/s-0036-1592071>>. Acesso em: 17 dez. 2018.

OFFERDAHLA, Danielle et al. Cytoarchitecture of Zika Virus Infection in Human Neuroblastoma and Aedes albopictus Cell Lines. **Virology**. ;**501:54-62**, v. 501, p. 54-62, jan 2017. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5201448/>>. Acesso em: 13 ago. 2018.

OLSON , JG. et al. Zika virus, a cause of fever in Central Java, Indonesia. **Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene**, v. 75, n. 3, p. 389-393, 1981. Disponível em: <<https://pdfs.semanticscholar.org/ed0d/64ebe14ab7ce59c0d70a19e86246b14db21a.pdf>>. Acesso em: 3 jan. 2019.

PARRA-SAAVEDRA, Miguel et al. Serial Head and Brain Imaging of 17 Fetuses With Confirmed Zika Virus Infection in Colombia, South America. **Obstetrics and gynecology**, v. 130, n. 1, p. 207-212, jul 2017. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5511628/>>. Acesso em: 3 ago. 2018.

PEREZ, Sonia et al. Confirmed case of Zika virus congenital infection, Spain, March 2016. **Eurosurveillance** , v. 21, n. 24, jun 2016. Disponível em: <<https://www.eurosurveillance.org/content/10.2807/1560-7917.ES.2016.21.24.30261>>. Acesso em: 9 set. 2018.

PETRIBU, Natacha et al. Follow-up brain imaging of 37 children with congenital Zika syndrome: case series study. **BMJ (Clinical research ed.)**, v. 359, p. j4188, oct 2017. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5639438/>>. Acesso em: 13 dez. 2018.

PORTER, H.J.. Lethal Arthrogryposis Multiplex Congenita (Fetal Akinesia Deformation Sequence, FADS). **Journal Pediatric Pathology & Laboratory Medicine** , v. 15, n. 4, 1995. Disponível em: <<https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.3109/15513819509026997>>. Acesso em: 12 jan. 2019.

RAJAPAKSE, Nipunie S. , et al. Unilateral Phrenic Nerve Palsy in Infants with Congenital Zika Syndrome. **Emerging infectious diseases**, v. 24, n. 8, p. 1422–1427, aug 2018. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6056128/>>. Acesso em: 6 dez. 2018.

RAMESH, Tushar et al. Update on the Notochord Including its Embryology, Molecular Development, and Pathology: A Primer for the Clinician. **Cureus**, v. 9, n. 4, p. e1137., apr 2017. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5418029/>>. Acesso em: 29 jan. 2019.

RAMOS DA SILVA, Suzane ; GAO, Shou-Jiang. Zika Virus Update II: Recent Development of Animal Models—Proofs of Association With Human Pathogenesis. **Journal of medical virology**, v. 88, n. 10, p. 1657–1658, out 2016. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5240632/>>. Acesso em: 16 dez. 2018.

REID, Savina; RIMMER, Kathryn; THAKUR, Kiran. Zika Virus and Neurologic Disease.. **Neurologic Clinics**, v. 36, n. 4, p. 767-787, nov 2018. Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0733861918312374?via%3Dihub>>. Acesso em: 13 dez. 2018.

RELICH, Ryan; LOEFFELHOLZ, Michael. Zika Virus. **Clinics in Laboratory Medicine**, v. 37, n. 2, p. 253-267, jun 2017. Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0272271217300045?via%3Dihub>>. Acesso em: 2 jan. 2019.

RIBEIRO, Bruno ; MARCHIORI, Edson. Congenital Zika syndrome associated with findings of cerebellar cortical dysplasia - Broadening the spectrum of presentation of the syndrome. **Journal of neuroradiology. Journal de neuroradiologie**, nov 2018. Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S015098611830261X?via%3Dihub>>. Acesso em: 7 jan. 2019.

RIBEIRO, Bruno et al. Congenital Zika syndrome and neuroimaging findings: what do we know so far?. **Radiologia Brasileira**, v. 50, n. 5, p. 314-322, sep-oct 2017. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5656072/>>. Acesso em: 7 jan. 2019.

RIBEIRO, Milene et al. Zika-virus-infected human full-term placental explants display pro-inflammatory responses and undergo apoptosis. **Archives of virology**, v. 163:, n. 10, p. 2687-2699, out 2018. Disponível em: <<https://link.springer.com/article/10.1007%2Fs00705-018-3911-x>>. Acesso em: 11 dez. 2018.

ROLFE, Alyssa et al. Bioinformatic analysis reveals the expression of unique transcriptomic signatures in Zika virus infected human neural stem cells. **Cell & bioscience**, v. 6, p. 42, jun 2016. Disponível em:

<<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4902960/>>. Acesso em: 17 dez. 2018.

SALAZAR, Pablo et al. Zika Fever. **Enfermedades infecciosas y microbiología clínica**, v. 34, n. 4, p. 247-252, abr 2016. Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0213005X16300015?via%3Dihub>>. Acesso em: 15 dez. 2018.

SARNO, M. et al. Progressive lesions of Central Nervous System in microcephalic fetuses with suspected congenital Zika virus syndrome.. **Ultrasound in obstetrics & gynecology : the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology**, v. 50, n. 6, p. 717-722, Dec 2017. Disponível em: <<https://obgyn.onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/uog.17303>>. Acesso em: 6 jan. 2019.

SCHIRMER, David ; KAWWASS, Jennife. Epidemiology, Virology, and Pathogenesis of the Zika Virus: From Neglected Tropical Disease to a Focal Point of International Attention.. **Seminars in reproductive medicine**, v. 34, n. 5, p. 261-265, set 2018. Disponível em: <<https://www.thieme-connect.com/products/ejournals/abstract/10.1055/s-0036-1592069>>. Acesso em: 12 dez. 2018.

SEBASTIÁN, Ugarte et al. Zika virus-induced neurological critical illness in Latin America: Severe Guillain-Barre Syndrome and encephalitis. **Journal of Critical Care**, v. 42 , p. 275-281, dec 2017. Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0883944117302678?via%3Dihub>>. Acesso em: 16 dez. 2018.

SHI, Yi ; GAO , George. Structural Biology of the Zika Virus. **Trends in biochemical sciences**, v. 42, n. 6, p. 443-456, jun 2017. Disponível em: <[https://www.cell.com/trends/biochemical-sciences/fulltext/S0968-0004\(17\)30048-8?_returnURL=https%3A%2F%2Flinkinghub.elsevier.com%2Fretrieve%2Fpii%2FS0968000417300488%3Fshowall%3Dtrue](https://www.cell.com/trends/biochemical-sciences/fulltext/S0968-0004(17)30048-8?_returnURL=https%3A%2F%2Flinkinghub.elsevier.com%2Fretrieve%2Fpii%2FS0968000417300488%3Fshowall%3Dtrue)>. Acesso em: 12 dez. 2018.

SONG, Hao et al. Zika virus NS1 structure reveals diversity of electrostatic surfaces among flaviviruses. **Nature structural & molecular biology**, v. 23, n. 5, p. 456-458, mai 2016. Disponível em: <<https://www.nature.com/articles/nsmb.3213>>. Acesso em: 5 jan. 2019.

SOUSA, Anastácio Q. et al. Postmortem Findings for 7 Neonates with Congenital Zika Virus Infection. **Emerging infectious diseases**, v. 23, n. 7, p. 1164-1167, jul 2017. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5512501/>>. Acesso em: 15 ago. 2018.

STRANGE, Daniel et al. Human testicular organoid system as a novel tool to study Zika virus pathogenesis. **Emerging microbes & infections**, v. 7, p. 82, 2018. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5940736/>>. Acesso em: 2 jan. 2019.

STREHL, Elisabeth ; VANASSE, M.; BROCHU, P.. EMG and Needle Muscle Biopsy Studies in Arthrogryposis Multiplex Congenita. **Neuropediatrics**, v. 16, n. 4, p. 225-227, nov 1985. Disponível em: <<https://www.thieme-connect.com/products/ejournals/abstract/10.1055/s-2008-1059541>>. Acesso em: 8 jan. 2019.

STYCZYNSKI, Ashley et al. Increased rates of Guillain-Barre syndrome associated with Zika virus outbreak in the Salvador metropolitan area, Brazil. **PLoS neglected tropical diseases**, v. 11, n. 8, p. e0005869, Aug 2018. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5595339/>>. Acesso em: 5 jan. 2019.

SÖDERGÅRD ., Jerker et al. Arthrogryposis multiplex congenita: perinatal and electromyographic findings, disability, and psychosocial outcome.. **Journal of pediatric orthopedics. Part B**, v. 6, n. 3, p. 167-171, jul 1997. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9260644>>. Acesso em: 9 ago. 2018.

TILAK, Rina et al. Dengue, chikungunya ... and the missing entity - Zika fever: A new emerging threat.. **Medical journal, Armed Forces India**, v. 72 , n. 2, p. 157–163, apr 2016. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4878952/>>. Acesso em: 11 dez. 2018.

TJON, Jill K. et al. Fetal akinesia deformation sequence, arthrogryposis multiplex congenita and bilateral clubfeet, is motor assessment of additional value for in utero diagnosis? A ten year cohort study.. **Prenatal diagnosis**, dec 2018. Disponível em: <<https://obgyn.onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/pd.5411>>. Acesso em: 12 jan. 2018.

TSUNODA, Ikuo et al. Neuropathogenesis of Zika Virus Infection : Potential Roles of Antibody-Mediated Pathology. **Acta medica Kinki University**, v. 41, n. 2, p. 37–52, 2016. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5395253/>>. Acesso em: 13 dez. 2018.

VAN DER LINDEN, Vanessa et al. Association of Severe Hydrocephalus With Congenital Zika Syndrome. **JAMA neurology**, nov 2018. Disponível em: <<https://jamanetwork.com/journals/jamaneurology/article-abstract/2714718>>. Acesso em: 10 jan. 2019.

VAN DER LINDEN, Vanessa et al. Congenital Zika syndrome with arthrogryposis: retrospective case series study. **BMJ (Clinical research ed.)**, v. 9, n. 354, p. i3899, aug 2016. Disponível em:

<<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4979356/>>. Acesso em: 5 jun. 2018.

VIANNA, Priscila et al. Zika Virus as a Possible Risk Factor for Autism Spectrum Disorder: Neuroimmunological Aspects.. **Neuroimmunomodulation.** , v. 10, p. 1-8, jan 2019. Disponível em: <<https://www.karger.com/Article/FullText/495660>>. Acesso em: 20 jan. 2019.

WANG, Zhaoyang ; WANG, Peigang; AN, Jing . Zika virus and Zika fever.

Virologica Sinica, v. 31, n. 2, p. 103-109, apr 2016. Disponível em:

<<https://link.springer.com/article/10.1007%2Fs12250-016-3780-y>>. Acesso em: 12 jan. 2019.

WELLS, Michael et al. Genetic Ablation of AXL Does Not Protect Human Neural Progenitor Cells and Cerebral Organoids from Zika Virus Infection. **Cell Stem Cell.**, v. 19, n. 6, p. 703-708, dez 2016. Disponível em: <[https://www.cell.com/cell-stem-cell/fulltext/S1934-5909\(16\)30407-6?_returnURL=https%3A%2F%2Flinkinghub.elsevier.com%2Fretrieve%2Fpii%2FS1934590916304076%3Fshowall%3Dtrue](https://www.cell.com/cell-stem-cell/fulltext/S1934-5909(16)30407-6?_returnURL=https%3A%2F%2Flinkinghub.elsevier.com%2Fretrieve%2Fpii%2FS1934590916304076%3Fshowall%3Dtrue)>.

Acesso em: 13 dez. 2018.

WHITE, Martyn et al. Zika Virus: An Emergent Neuropathological Agent. **Annals of Neurology**, v. 80, n. 4, p. 479-489, out 2016. Disponível em:

<<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27464346>>. Acesso em: 4 jan. 2019.

WIKAN, Nitwara; SMITH, Duncan. Zika virus: history of a newly emerging arbovirus. **Lancet Infectious Disease**, v. 16, p. 119-126, 6 jun 2016. Disponível em:

<<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Zika+virus%3A+history+of+a+newly+emerging+arbovirus>>. Acesso em: 8 jan. 2019.

WOOLLARD, Shawna et al. Preliminary Studies on Immune Response and Viral Pathogenesis of Zika Virus in Rhesus Macaques. **Pathogens**, v. 7, n. 3, p. 70, ago 2018. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6160936/>>. Acesso em: 3 jan. 2019.

XAVIER-NETO, Jose et al. Hydrocephalus and arthrogryposis in an immunocompetent mouse model of ZIKA teratogeny: A developmental study. **PLoS neglected tropical diseases**, v. 11 , n. 2, p. e0005363, feb 2017. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5322881/>>. Acesso em: 3 jan. 2019.

YEPEZ, Juan et al. Ophthalmic Manifestations of Congenital Zika Syndrome in Colombia and Venezuela. **JAMA ophthalmology**, v. 135, n. 5, p. 440–447, may

2017. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5470423/>>. Acesso em: 2 jan. 2019.

ZACHARIAS, Nikolaos et al. First Neonatal Demise with Travel-Associated Zika Virus Infection in the United States of America. **AJP reports**, v. 7, n. 2, p. e68-e73, apr 2017. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5391262/>>. Acesso em: 4 ago. 2018.