

Achados frequentes na tomografia computadorizada do crânio em neonatos com síndrome congênita pelo vírus Zika confirmada

Common findings on head computed tomography in neonates with confirmed congenital Zika syndrome

Natacha Calheiros de Lima Petribu^{1,a}, Andrezza Christine Vieira Fernandes^{2,b}, Marília de Brito Abath^{2,c}, Luziany Carvalho Araújo^{2,d}, Felipe Reis Silva de Queiroz^{2,e}, Janniê de Miranda Araújo^{3,f}, Glauber Barbosa de Carvalho^{2,g}, Vanessa van der Linden^{2,h}

1. Hospital Barão de Lucena (HBL) e Instituto de Medicina Integral Prof. Fernando Figueira (IMIP), Recife, PE, Brasil. 2. Hospital Barão de Lucena (HBL), Recife, PE, Brasil. 3. Clínica Imago, Campina Grande, PB, Brasil.

Correspondência: Dra. Luziany Carvalho Araújo. Rua Conselheiro Portela, 565, ap. 1505, Espinheiro. Recife, PE, Brasil, 52020-035. E-mail: luziany_cz@hotmail.com.

a. <https://orcid.org/0000-0002-4418-9429>; b. <https://orcid.org/0000-0002-6221-2127>; c. <https://orcid.org/0000-0003-2621-7067>; d. <https://orcid.org/0000-0001-5072-8487>; e. <https://orcid.org/0000-0003-2184-167X>; f. <https://orcid.org/0000-0003-2929-3129>; g. <https://orcid.org/0000-0003-2707-6817>; h. <https://orcid.org/0000-0003-1641-9386>.

Recebido para publicação em 16/7/2017. Aceito, após revisão em 9/10/2017.

Como citar este artigo:

Petribu NCL, Fernandes ACV, Abath MB, Araújo LC, Queiroz FRS, Araújo JM, Carvalho GB, van der Linden V. Achados frequentes na tomografia computadorizada do crânio em neonatos com síndrome congênita pelo vírus Zika confirmada. *Radiol Bras.* 2018 Nov/Dez;51(6):366-371.

Resumo **Objetivo:** Descrever os achados da tomografia computadorizada (TC) de crânio em neonatos com infecção congênita pelo vírus Zika confirmada no líquido cefalorraquiano.

Materiais e Métodos: Série de 16 recém-nascidos que apresentaram achados anormais na TC de crânio durante o surto de infecção por vírus Zika. Essas crianças apresentavam: imagens cerebrais sugestivas de infecção congênita; calcificações do parênquima cerebral e sorologias negativas para as outras principais causas infecciosas de microcefalia primária, como toxoplasmose, citomegalovírus, rubéola; IgM pelo método ELISA para vírus Zika positivo no líquido cefalorraquiano.

Resultados: Redução volumétrica do parênquima encefálico foi observada em 13 (81,2%) pacientes. Todos os recém-nascidos apresentaram calcificações na junção corticossubcortical, localizadas principalmente no lobo frontal (100%). Em 15 neonatos (93,7%), ventriculomegalia esteve presente. Colpocefalia foi um achado comum, ocorrendo em 10 pacientes (62,5%). Proeminência do osso occipital foi identificada em 9 pacientes (56,2%).

Conclusão: Nosso estudo comprova que a infecção pelo vírus Zika pode causar lesões encefálicas congênicas, com e sem microcefalia. Há um conjunto de achados tomográficos predominantes na TC de crânio em recém-nascidos com infecção congênita pelo vírus Zika, não patognomônicos, mas fortemente sugestivos de um padrão.

Unitermos: Crânio; Tomografia computadorizada; Zika vírus; Doenças transmissíveis emergentes; Recém-nascido.

Abstract **Objective:** To describe head computed tomography (CT) findings in neonates with congenital Zika virus infection confirmed in cerebrospinal fluid.

Materials and Methods: This was a study of 16 newborn infants who exhibited abnormal head CT findings during an outbreak of Zika virus infection. Those infants had the following features: brain imaging suggestive of congenital infection; brain calcifications and negative results on tests for other main infectious causes of primary microcephaly, namely toxoplasmosis, cytomegalovirus, rubella, and HIV; positivity for Zika virus on IgM antibody capture enzyme-linked immunosorbent assay in cerebrospinal fluid.

Results: Decreased brain volume was observed in 13 (81.2%) of the infants. All of the infants showed cortico-subcortical calcifications, mainly located in the frontal lobe. In 15 neonates (93.7%), ventriculomegaly was observed. Colpocephaly was a common finding, being observed in 10 patients (62.5%). A prominent occipital bone was identified in 9 patients (56.2%).

Conclusion: Our study proves that Zika virus infection can cause congenital brain damage, with or without microcephaly. Some predominant head CT findings in neonates with congenital Zika virus infection, although not pathognomonic, are strongly suggestive of a pattern.

Keywords: Skull; Tomography, X-ray computed; Zika virus; Communicable diseases, emerging; Infant, newborn.

INTRODUÇÃO

Em outubro de 2015, a Organização Pan-Americana da Saúde/Organização Mundial da Saúde (OPAS/OMS) notificou a detecção de um aumento anormal de casos de microcefalia nas unidades de saúde públicas e privadas no estado de Pernambuco, nordeste do Brasil⁽¹⁾.

Até o surto da Polinésia Francesa, em 2013-2014, a doença causada pela infecção pelo vírus Zika (ZIKV) era tida apenas como uma doença leve. Durante esse surto, a incidência da síndrome de Guillain-Barré foi 20 vezes maior do que o esperado⁽²⁾. Da mesma maneira, o aparecimento do ZIKV nas Américas, desde 2015, coincidiu

com um aumento dramático dos casos reportados de microcefalia. Os dados epidemiológicos sugerem que os casos de microcefalia no Brasil podem ser associados com a introdução do ZIKV. Foram relatadas algumas evidências da transmissão vertical do ZIKV. Em janeiro de 2016, o Ministério da Saúde do Brasil informou a detecção de genoma do ZIKV, por meio da técnica de RT-PCR, em quatro casos de malformação congênita no estado do Rio Grande do Norte, nordeste do Brasil. Os casos correspondem a dois abortos e dois recém-nascidos a termo, que morreram nas primeiras 24 horas de vida. As amostras de tecido de ambos os recém-nascidos também foram positivas para ZIKV por imuno-histoquímica⁽³⁾. Em seguida, o genoma do ZIKV foi detectado em amostras de líquido amniótico de duas mulheres grávidas na Paraíba, nordeste do Brasil, cujos fetos foram diagnosticados com microcefalia por ultrassonografia obstétrica⁽⁴⁾.

O Comitê de Emergência da OMS comunicou que o aumento recente de casos de microcefalia e outros distúrbios neurológicos relatados no Brasil, seguindo um padrão semelhante ao da Polinésia Francesa, em 2014, consiste em uma emergência de saúde pública de importância internacional⁽⁵⁾. A OPAS/OMS reforça as recomendações relacionadas com a vigilância do ZIKV, incluindo monitoramento de síndromes neurológicas e anomalias congênitas. Os bebês que preenchem os critérios de microcefalia devem ser avaliados por equipes de médicos qualificados, para determinar a extensão dos danos neurológicos e outras anormalidades possíveis. Estudos adicionais (laboratoriais e radiológicos) devem ser realizados em conformidade com os protocolos locais, incluindo a pesquisa de outras causas de microcefalia, especialmente as que requerem tratamento (por exemplo: sífilis congênita, citomegalovírus ou toxoplasmose)⁽⁶⁾.

A tomografia computadorizada (TC) do crânio sem contraste faz parte do protocolo clínico e epidemiológico para a investigação de casos de microcefalia no estado de Pernambuco, instituído pela Secretaria Estadual de Saúde de Pernambuco em parceria com o Ministério da Saúde e com as instituições envolvidas na resposta a esse evento⁽⁷⁾.

Este artigo tem o objetivo de descrever os achados de TC do crânio em recém-nascidos com infecção congênita pelo ZIKV confirmada no líquido cefalorraquiano.

MATERIAIS E MÉTODOS

Série de casos com 16 recém-nascidos em investigação de microcefalia que apresentaram alterações cranioencefálicas em TC do crânio sem contraste, realizada como parte do protocolo estabelecido pelo Ministério da Saúde durante surto de infecção congênita pelo ZIKV, no período de outubro de 2015 a fevereiro de 2016. O estudo foi autorizado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Otávio de Freitas (número 51275815.3.0000.5200).

Foi realizado estudo descritivo, retrospectivo e prospectivo, mediante revisão dos prontuários de pacientes

com diagnóstico de infecção congênita por ZIKV que realizaram TC de crânio sem contraste no Hospital Barão de Lucena, durante a epidemia de microcefalia no Brasil.

De acordo com o protocolo do Departamento Nacional de Saúde Pública, todas as crianças com suspeita de microcefalia devem ser encaminhadas para um dos departamentos de doenças infecciosas pediátricas para prosseguirem a investigação. O primeiro critério de referência do protocolo foi um perímetro cefálico abaixo de 33 cm; a partir de 2 de dezembro de 2015, o critério foi reduzido para 32 cm para a idade gestacional de 37 semanas ou mais e dois desvios-padrão abaixo da média para a idade e sexo da curva de Fenton para prematuro.

A presente série descreve 16 pacientes diagnosticados com infecção congênita pelo ZIKV, que atendem aos seguintes critérios de inclusão: imagens cerebrais sugestivas de infecção congênita; investigação completa negativa das outras principais causas infecciosas de microcefalia primária e calcificações no parênquima encefálico, isto é, toxoplasmose, citomegalovírus, rubéola e HIV; IgM pelo método ELISA para ZIKV positivo no líquido cefalorraquiano. Sorologia positiva para sífilis não constituiu critério de exclusão.

Todos os exames foram realizados em TC *multislice* e analisados pelo mesmo radiologista. As imagens foram consideradas sugestivas de infecção congênita quando calcificações estivessem presentes. Um formulário padrão foi usado para coletar dados demográficos e clínicos, incluindo se as mães lembravam de ter tido *rash* cutâneo durante a gravidez.

As principais infecções congênitas que causam calcificações cerebrais e microcefalia – citomegalovírus, toxoplasmose, rubéola e HIV – foram investigadas com sorologias IgM e IgG da mãe e do recém-nascido. Se IgG para citomegalovírus estivesse presente em ambos, o PCR era realizado na urina. Doentes com causas conhecidas de microcefalia diferente do ZIKV foram excluídos do estudo. As amostras de líquido cefalorraquiano foram recolhidas na primeira semana de vida do recém-nascido e foram testadas para IgM pelo método ELISA para ZIKV, seguindo o protocolo do Centers for Disease Control and Prevention dos Estados Unidos, tal como descrito por Martin et al.⁽⁸⁾.

Microcefalia é um sinal importante, no entanto, não está presente em todos os casos de síndrome congênita por ZIKV, não sendo um fator de exclusão a circunferência cefálica normal para a idade gestacional e sexo. Microcefalia foi definida como circunferência cefálica de dois desvios-padrão abaixo da média para a idade gestacional e sexo, e microcefalia severa quando a circunferência cefálica tinha três desvios-padrão abaixo da média para a idade gestacional e sexo, segundo o Fetal International and Newborn Growth Consortium for the 21st Century (Intergrowth-21st). Avaliou-se o peso ao nascer e classificou-se, conforme o caso, em pequeno ou grande para a idade gestacional e sexo, pela curva de Intergrowth-21st.

RESULTADOS

No momento da escrita, 61 pacientes haviam sido submetidos a TC de crânio, de acordo com o protocolo do estado de Pernambuco, no Hospital Barão de Lucena. As imagens cranioencefálicas de 24 pacientes apresentaram achados sugestivos de infecções congênitas e 16 obedeceram aos critérios de inclusão. Duas crianças tinham sífilis congênita concomitante.

Nós relatamos resultados da TC de crânio de 16 recém-nascidos, sendo 9 do sexo masculino e 7 do sexo feminino. A idade gestacional ao nascer variou de 31 a 40 semanas (três prematuros), o peso variou de 810 a 3.840 gramas, e a circunferência cefálica, de 23 a 33 cm. Todos os recém-nascidos tinham peso adequado ao nascimento para a idade gestacional e 12 apresentaram microcefalia.

Redução volumétrica do parênquima encefálico esteve presente em 13 (81,2%) crianças e esses pacientes também apresentaram algum tipo de malformação do desenvolvimento cortical. A redução volumétrica do parênquima encefálico por análise qualitativa foi leve em dois recém-nascidos (15,4%), moderada em três (23,0%) e grave em oito (61,6%).

Calcificações no sistema nervoso central (SNC) foram observadas em todos os pacientes, sendo puntiformes em nove (56,2%) e grosseiras em sete (43,7%). Todos os recém-nascidos mostraram calcificação na junção corticossubcortical, dois (12,5%) em gânglios da base, quatro (25%) no tálamo e dois (12,5%) no tronco cerebral. As calcificações na junção corticossubcortical foram localizadas principalmente no lobo frontal (100%) e lobos parietais (68,7%) e menos frequentemente no occipital (50%) e lobos temporais (43,7%) (Figura 1).

Em 15 recém-nascidos foi observada ventriculomegalia (93,7%), sendo supratentorial em 10 (66,7%) e global em 5 (33,3%). Colpocefalia foi um achado comum, visto em 10 pacientes (62,5%), e associou-se à aparência paralela dos ventrículos laterais (50%). Hipoplasia cerebelar esteve presente em três pacientes (18,7%) (Figura 2). Osso

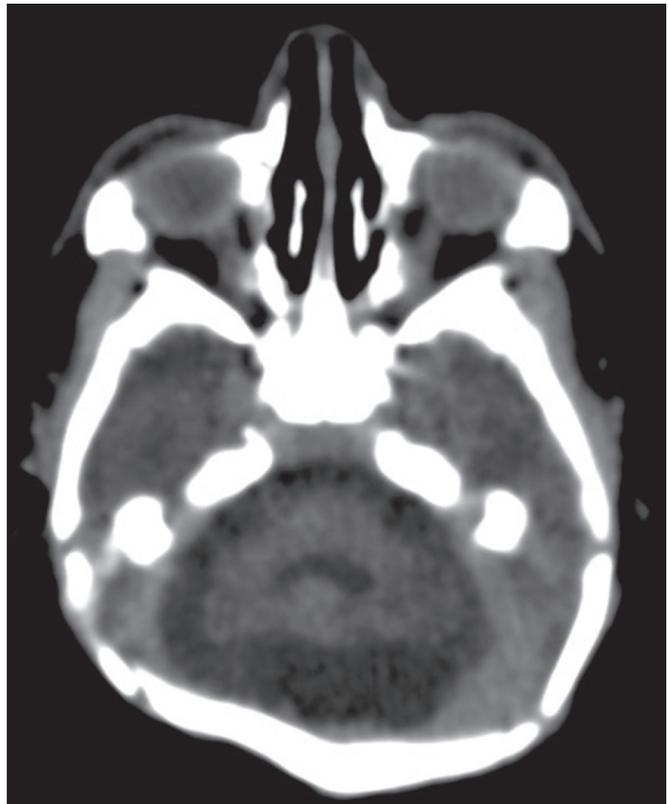


Figura 2. TC sem contraste mostrando hipoplasia cerebelar.

occipital proeminente foi identificado em nove recém-nascidos (56,2%) (Figura 3). Dois bebês (12,5%) apresentaram encefalomalácia periventricular.

Dois pacientes tiveram diagnóstico de sífilis congênita concomitante e apresentaram calcificações corticais e periventriculares, e um deles, esquizencefalia de lábios abertos.

DISCUSSÃO

O presente estudo descreve os achados na TC de crânio de 16 casos confirmados de infecção por ZIKV relacionados com microcefalia congênita. Em três estudos encontrados na literatura que descrevem essas alterações, a maioria

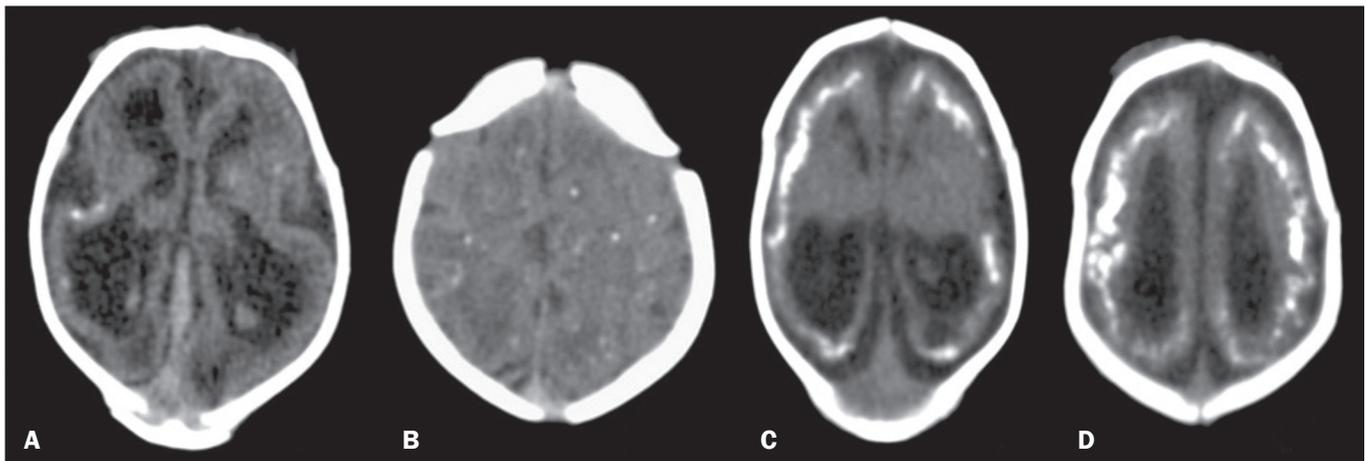


Figura 1. Imagens de TC de crânio sem contraste. Padrões de calcificação na junção corticossubcortical: puntiformes (A,B) e grosseiras (C,D). Sinais de redução volumétrica encefálica associados a malformação do desenvolvimento cortical e ventriculomegalia (A,C,D) e colpocefalia (A,C).

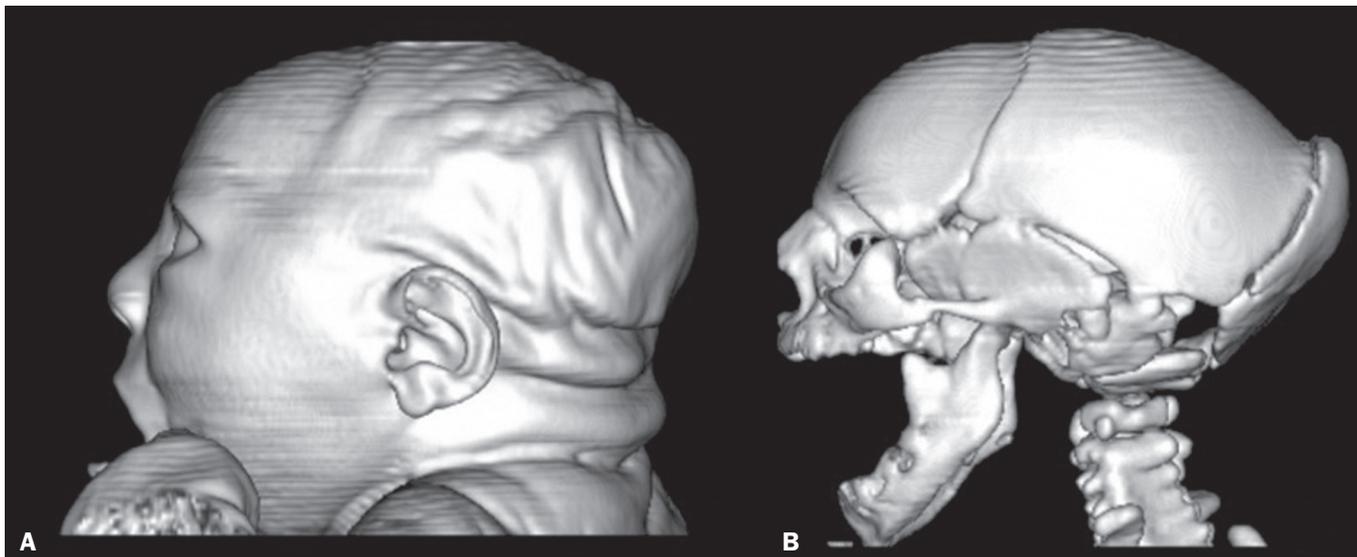


Figura 3. Reconstrução tridimensional de TC de crânio. **A:** Microcefalia severa com dobras do couro cabeludo. **B:** Osso occipital proeminente e suturas sobrepostas.

Tabela 1—Comparação entre os estudos.

Artigo	Número de pacientes com infecção por Zika vírus	Redução do volume cerebral	Malformação do desenvolvimento cortical	Tipo de calcificação		Localização das calcificações						
				Puntiforme	Grosseira	Achados			Ventriculomegalia	Proeminência do osso occipital	Hipoplasia cerebelar	
						Junção corticossubcortical	Gânglios da base	Tálamos				Tronco cerebral e cerebello
Hazin et al. ⁽⁹⁾	7 confirmados 16 presumidos	Não menciona	23 (100%)	72-100%	—	53-86%	57-65%	39-43%	0	23 (100%)	Não menciona	17 (74%)
Aragão et al. ⁽¹⁰⁾	6 confirmados 17 presumidos	20 (91%)	21 (95%)	Maioria	—	23 (100%)	13 (59%)	0	Tronco cerebral 8 (35%) Cerebello 11 (50%)	19 (86%)	7 (30%)	11 (50%)
Cavalheiro et al. ⁽¹¹⁾	13 presumidos	13 (100%)	13 (100%)	0	12 (92,3%)	12 (92,3%)	12 (92,3%)	0	0	13 (100%)	13 (100%)	0
Este artigo	16 confirmados	13 (81,2%)	13 (81,2%)	9 (56,2%)	7 (43,7%)	16 (100%)	2 (12,5%)	4 (25%)	2 (12,5%)	15 (93,7%)	9 (56,2%)	3 (18,7%)

dos casos foi de infecção congênita por ZIKV presumida, não confirmada⁽⁹⁻¹¹⁾ (Tabela 1). Os critérios de presunção de infecção por ZIKV utilizados nesses estudos foram aspectos clínicos e epidemiológicos, além de sorologia negativa para outras infecções congênicas, especialmente as infecções que compõem o grupo TORCH – toxoplasmose, outras (sífilis), rubéola, citomegalovírus e herpes simples. Microcefalia congênita é um termo descritivo que significa cabeça pequena ao nascimento e está associada a inúmeros distúrbios de diversas causas. Um estudo recente identificou que o ZIKV infecta e se replica de maneira eficiente no prosencéfalo (células progenitoras neurais humanas). Essas células, quando infectadas, podem liberar novas partículas de vírus, levando a uma infecção disseminada, com até 90% das células sendo ZIKV positivo⁽¹²⁾. Curiosamente, o ZIKV parece ser menos infeccioso para células neurais mais desenvolvidas, o que pode sugerir que os cérebros fetais são provavelmente muito mais suscetíveis ao ZIKV do que cérebros adultos. Outro estudo descreveu a preferência do ZIKV por células gliais radiais e células tronco do

cérebro em desenvolvimento, cuja depleção leva à microcefalia⁽¹³⁾. Tal como descrito nas outras infecções congênicas, supomos que os casos mais graves de microcefalia devem estar associados a infecção congênita precoce. Nós utilizamos o termo “redução volumétrica” do encéfalo em detrimento de atrofia, pois as hipóteses da fisiopatologia ainda são desconhecidas e as principais são a apoptose de células, sem necrose ou destruição.

Redução volumétrica do encéfalo esteve presente em 13 (81,2%) crianças, que apresentaram também algum tipo de malformação do desenvolvimento cortical. Aragão et al.⁽¹⁰⁾ e Cavalheiro et al.⁽¹¹⁾ descrevem, respectivamente, séries de 23 e 13 crianças com microcefalia e apresentam resultados semelhantes. O achado de malformação do desenvolvimento cortical também foi consistente com Hazin et al.⁽⁹⁾, no entanto, esse estudo não menciona a redução volumétrica do parênquima encefálico. Devemos enfatizar o fato de que, no nosso estudo, quatro (25%) recém-nascidos não tinham microcefalia ao nascimento, de acordo com a idade gestacional e sexo, mas a TC de crânio revelou

calcificações cerebrais e ventriculomegalia leve, sugerindo a complexidade do espectro da síndrome.

Calcificações do SNC em neonatos é um achado frequente em infecções congênicas, entre elas as que compõem o grupo TORCH. Nesse grupo, as calcificações são predominantemente periventriculares, quando causadas por citomegalovírus, ou difusas, podendo acometer núcleos da base, substância branca e córtex. Nosso estudo demonstrou um padrão de calcificação corticossubcortical em todos os casos, especialmente calcificações puntiformes (56,2%) em detrimento das grosseiras (43,7%). As calcificações corticossubcorticais também foram descritas em todos os pacientes no estudo de Aragão et al.⁽¹⁰⁾ e foram as mais prevalentes no trabalho de Hazin et al.⁽⁹⁾ (53% a 86%) e de Cavalheiro et al.⁽¹¹⁾ (92,3%). A distribuição das calcificações também foi concordante com os resultados de Aragão et al.⁽¹⁰⁾ e Hazin et al.⁽⁹⁾, que ocorreram mais frequentemente em lobo frontal (100%) e lobos parietais (68,7%), seguidos de lobo occipital (50,0%) e lobos temporais (43,7%). Notaram-se também, menos frequentemente, calcificações envolvendo gânglios da base (12,5%), tálamo (25,0%) e tronco cerebral (12,5%). Aragão et al.⁽¹⁰⁾ também descreveram calcificações cerebelares em 11 casos (50,0%), não observadas em nosso estudo. Nós sugerimos que a alta prevalência de calcificações do SNC na junção corticossubcortical, identificadas principalmente nos lobos frontais, em todos os estudos, pode representar um sinal marcante no padrão de envolvimento da síndrome congênita pelo ZIKV.

Ventriculomegalia é outro achado de alta prevalência em estudos anteriores, ocorrendo em 100% dos casos de Hazin et al.⁽⁹⁾ e Cavalheiro et al.⁽¹¹⁾ e em 86% dos casos no estudo de Aragão et al.⁽¹⁰⁾. Em concordância com esses estudos, dilatação ventricular foi identificada em 93,7% dos nossos casos, sendo principalmente supratentorial, particularmente nas porções posteriores dos ventrículos laterais (colpocefalia). Observamos ventriculomegalia *ex vacuo*, definida como aumento compensatório de volume do líquido cefalorraquiano e alargamento dos ventrículos, decorrente da perda de volume encefálico. A presença de colpocefalia pode estar associada a agenesia do corpo caloso, no entanto, este achado não foi analisado, devido à limitação técnica da TC de crânio, sendo a imagem por ressonância magnética mais apropriada para este fim.

Hipoplasia cerebelar foi observada em três (18,7%) pacientes. A prevalência foi mais baixa do que a descrita nos estudos de Hazin et al.⁽⁹⁾ (74,0%) e Aragão et al.⁽¹⁰⁾ (50,0%). Esta divergência pode ser explicada pelo fato de que a TC de crânio é limitada na avaliação da fossa posterior.

A presença de osso occipital proeminente, identificada em nove pacientes, pode ser associada com a *fetal brain disruption sequence*, caracterizada por microcefalia grave, suturas cavalgadas, rugas no couro cabeludo e marcado comprometimento neurológico, refletindo importantes danos cerebrais intrauterinos. Este achado foi descrito por

Aragão et al.⁽¹⁰⁾ e Cavalheiro et al.⁽¹¹⁾, apresentando-se em 7 (30%) e 13 (100%) lactentes, respectivamente.

Decidimos não excluir os dois recém-nascidos com sífilis e síndrome congênita pelo ZIKV, a fim de avaliar se os achados de imagem eram mais exuberantes na infecção concomitante. Suas TCs de crânio apresentaram calcificações corticais e periventriculares, além de outros achados semelhantes à infecção por ZIKV isolada. Este padrão de calcificação não é um achado típico visto na sífilis congênita isolada, sendo mais característico da infecção congênita por citomegalovírus. Aragão et al.⁽¹⁰⁾ e Cavalheiro et al.⁽¹¹⁾ identificaram essa distribuição em 10 (45%) e 1 (7,7%) dos casos de infecção por ZIKV presumida, respectivamente. Essas incidências discordantes poderiam ser explicadas pela dificuldade de se determinar com precisão a localização real das calcificações nos casos em que o parênquima apresenta espessura muito reduzida.

Gostaríamos de enfatizar que o nosso estudo selecionou pacientes com achados positivos na TC, o que não exclui a possibilidade de TC normal em pacientes com infecção congênita pelo ZIKV, e isso deve ser estudado em breve.

A maioria das alterações do SNC descritas no presente estudo, tais como malformação do desenvolvimento cortical, calcificações, ventriculomegalia e hipoplasia cerebelar, não é patognomônica de infecção congênita pelo ZIKV e pode ocorrer em outras afecções, especialmente nas infecções congênicas que constituem a TORCH. No entanto, em relação às calcificações, o padrão de distribuição na junção corticossubcortical, especialmente nos lobos frontais, não constitui achado frequente nessas infecções e pode representar um padrão específico da síndrome congênita pelo ZIKV. Portanto, sugere-se que a infecção congênita por ZIKV seja sistematicamente considerada no diagnóstico diferencial dessas condições, juntamente com o grupo que constitui a TORCH, especialmente em casos de calcificação do SNC.

CONCLUSÃO

Existem alguns achados tomográficos predominantes na TC de crânio em recém-nascidos com síndrome congênita pelo ZIKV, não patognomônicos, mas fortemente sugestivos de um padrão: redução volumétrica do encéfalo, malformação do desenvolvimento cortical, calcificações, predominantemente na junção corticossubcortical dos lobos frontais, ventriculomegalia (sobretudo com colpocefalia) e proeminência do osso occipital.

Em face do aumento do número de casos de infecção congênita pelo ZIKV, da possibilidade de disseminação global do vírus e de surtos no mundo, torna-se necessário o conhecimento dos achados tomográficos mais frequentes.

REFERÊNCIAS

1. Pan American Health Organization/World Health Organization. Epidemiological alert: increase of microcephaly in the northeast of Brazil – 17 November 2015. [cited 2016 Jan 20]. Available from:

- <https://www.paho.org/hq/dmdocuments/2015/2015-nov-17-cha-microcephaly-epi-alert.pdf>.
- Musso D, Nilles EJ, Cao-Lormeau VM. Rapid spread of emerging Zika virus in the Pacific area. *Clin Microbiol Infect.* 2014;20:O595–6.
 - Brasil. Ministério da Saúde. Centro de operações de emergências em saúde pública sobre microcefalias. Informe epidemiológico nº 08 – Monitoramento dos casos de microcefalia no Brasil. [cited 2016 Feb 20]. Available from: <http://portalsaude.saude.gov.br/images/pdf/2016/janeiro/13/COES-Microcefalias---informe-Epidemiol--gico-08---SE-01-2016---Valida---o-12jan2016---VALIDADO-PELO-CLAUDIO--e-com-os-estados-por-webconfer--n.pdf>.
 - Calvet G, Aguiar RS, Melo ASO, et al. Detection and sequencing of Zika virus from amniotic fluid of fetuses with microcephaly in Brazil: a case study. *Lancet Infect Dis.* 2016;16:653–60.
 - World Health Organization. WHO statement on the first meeting of the International Health Regulations (2005) (IHR 2005) Emergency Committee on Zika virus and observed increase in neurological disorders and neonatal malformations. [cited 2016 Feb 12]. Available from: [http://www.who.int/news-room/detail/01-02-2016-who-statement-on-the-first-meeting-of-the-international-health-regulations-\(2005\)-\(ihr-2005\)-emergency-committee-on-zika-virus-and-observed-increase-in-neurological-disorders-and-neonatal-malformations](http://www.who.int/news-room/detail/01-02-2016-who-statement-on-the-first-meeting-of-the-international-health-regulations-(2005)-(ihr-2005)-emergency-committee-on-zika-virus-and-observed-increase-in-neurological-disorders-and-neonatal-malformations).
 - Pan American Health Organization/World Health Organization. Epidemiological update: neurological syndrome, congenital anomalies and Zika virus infection. 17 January 2016. [cited 2016 Feb 21]. Available from: <https://www.paho.org/hq/dmdocuments/2016/2016-jan-17-cha-epi-update-zika-virus.pdf>.
 - Secretaria Estadual de Saúde de Pernambuco. Protocolo clínico e epidemiológico – microcefalia. Versão nº 02. [cited 2017 Jan 27]. Available from: http://media.wix.com/ugd/3293a8_cd11af48d2df47aeaf98b9dc1d757485.pdf.
 - Martin DA, Muth DA, Brown T, et al. Standardization of immunoglobulin M capture enzyme-linked immunosorbent assays for routine diagnosis of arboviral infections. *J Clin Microbiol.* 2000;38:1823–6.
 - Hazin AN, Poretti A, Cruz DDCS, et al. Computed tomographic findings in microcephaly associated with Zika virus. *N Engl J Med.* 2016;374:2193–5.
 - Aragão MFV, van der Linden V, Brainer-Lima AM, et al. Clinical features and neuroimaging (CT and MRI) findings in presumed Zika virus related congenital infection and microcephaly: retrospective case series study. *BMJ.* 2016;353:i1901.
 - Cavalheiro S, Lopez A, Serra S, et al. Microcephaly and Zika virus: neonatal neuroradiological aspects. *Childs Nerv Syst.* 2016;32:1057–60.
 - Guo J. Studies using IPS cells support a possible link between ZIKA and microcephaly. *Cell Biosci.* 2016;6:28.
 - [No authors listed]. Zika research shifts into high gear. *Cell.* 2016;165:503–5.

