

SINAIS E SINTOMAS INDICATIVOS DE INFECÇÃO POR ZIKA VÍRUS EM UM PERÍODO PRÉ-GESTACIONAL: POSSÍVEIS CONSEQUÊNCIAS FETAIS

INDICATING SIGNS AND SYMPTOMS OF INFECTION BY ZIKA EMUM VIRUS PRE-MANAGEMENT PERIOD: POSSIBLE FETAL CONSEQUENCES

Teógenes Matias de Souza¹
Renata Lívia Silva Fonsêca Moreira de Medeiros²
Ankilma do Nascimento Andrade Feitosa³
Oswaldo Rui Dias Martins Filho⁴

RESUMO: Em fevereiro de 2016, a Organização Mundial de Saúde (OMS) declarou a infecção por Zika Vírus um quadro de emergência global na saúde pública. Embora pertença ao grupo de vírus que inclui Dengue e Chikungunya, o Zika Vírus parece estar associado com consequências mais graves para a saúde. É um vírus RNA, tendo o ácido ribonucleico como seu material genético. O genoma consiste em uma molécula de RNA, de cadeia simples e de sentido positivo. Alguns estudos relatam três linhagens principais do vírus, uma original da Ásia e duas da África. O recente surto na América Latina e Caribe chamou atenção para este vírus relativamente desconhecido e pouco estudado, especialmente por sua correlação com o aumento no número de casos de recém-nascidos apresentando microcefalia. Recentemente, pesquisadores brasileiros documentaram o primeiro caso de uma criança que não apresentou microcefalia, mas desenvolveu lesões

¹ Acadêmico de medicina pela FSM-PB. Email: teogenesms@yahoo.com.br.

² Doutoranda pela Faculdade de Ciências Médicas Santa Casa- FCMSCSP - Mestre em Enfermagem pela Universidade Federal da Paraíba (2013). Especialista em Saúde Pública pela Faculdade de Ciências Sociais e Aplicadas (2008). Graduada em Enfermagem pela Universidade Federal da Paraíba (2003). Docente da Faculdade Santa Maria; Membro do Grupo de Estudos e Pesquisas sobre Masculinidades e Saúde.

³ Doutora em Ciências da Saúde pela Faculdade de Medicina do ABC. Possui Mestrado (2010) e Licenciatura (2009) em Enfermagem Pela Universidade Federal da Paraíba, Especialização em Auditoria em Serviços de Saúde e Especialização em Saúde da Família pela UFPB, Graduação em Enfermagem pela Faculdade Santa Emília de Rodat (2005). Atualmente é professora da Faculdade Santa Maria-PB, dos cursos de Medicina e Enfermagem.

⁴ Especialista em Radiologia Médica. Associado ao Colégio Brasileiro de Radiologia e Diagnóstico por Imagem, Membro da Sociedade Paulista de Radiologia, Membro da Sociedade Paraibana de Radiologia, Membro da American Roentgen Ray Society, Membro da Associação Médica Brasileira, Membro da Associação Nacional de Medicina do Trabalho. Professor coordenador do módulo de Radiologia Médica e Coordenador Administrativo do Curso de Medicina da Faculdade Santa Maria - Cajazeiras-Paraíba.

neurológicas e oculares graves causadas pelo vírus da Zika. Segundo o Ministério da Saúde (2016), atualmente, o Brasil tem 226 casos de microcefalia relacionados ao Zika Vírus em todo o país. Foram confirmados 1.581 casos de microcefalia sugestivos de infecção congênita, ocorrendo em 25 Estados do país, além do Distrito Federal. Até o presente momento não existe registro de confirmação no estado do Acre. O boletim revela também 73 casos confirmados de morte provocada pela microcefalia e/ou por alteração do sistema nervoso central. O instrumento para a realização da coleta de dados consistiu em um roteiro de entrevista relacionado ao objeto da pesquisa. Esta pesquisa descreveu um caso clínico com sinais e sintomas indicativos de infecção por Zika Vírus em um período pré-gestacional, relatando através dos exames de ultrassonografia as possíveis alterações fetais no sistema nervoso central.

Palavras Chave: Zika Vírus; Período Pré-Gestacional; Desenvolvimento Fetal e Microcefalia.

ABSTRACT: *In February 2016, the World Health Organization (WHO) declared the infection by Zika Virus a global public health emergency. Although it belongs to the group of viruses that includes Dengue and Chikungunya, the Zika Virus appears to be associated with more serious health consequences. It is an RNA virus, having ribonucleic acid as its genetic material. The genome consists of a single-stranded, positive-sense RNA molecule. Some studies report three major strains of the virus, one from Asia and two from Africa. The recent outbreak in Latin America and the Caribbean drew attention to this relatively unknown and poorly studied virus, especially because of its correlation with the increase in the number of cases of newborns presenting microcephaly. Recently, Brazilian researchers documented the first case of a child who did not present microcephaly, but developed severe neurological and ocular lesions caused by the Zika virus. According to the Ministry of Health (2016), currently, Brazil has 226 cases of microcephaly related to Zika Virus throughout the country. There was confirmation of 1,581 cases of microcephaly suggestive of congenital infection, occurring in 25 states of the country, in addition to the Federal District. At the moment, there is no confirmation record in the state of Acre. The bulletin also shows 73 confirmed cases of death caused by microcephaly and/or central nervous system abnormalities. The instrument for data collection consisted of an interview script related to the research object. This study described a clinical case with signs and symptoms indicative of Zika Virus infection in a pre-gestational period, reporting through ultrasound examinations the possible fetal changes in the central nervous system.*

Keywords: *Zika Virus; Pre-gestational period; Fetal Development and Microcephaly.*

1 INTRODUÇÃO

Em fevereiro de 2016, a Organização Mundial de Saúde (OMS) declarou a infecção por Zika Vírus um quadro de emergência global na saúde pública. Embora pertença ao grupo de vírus que inclui Dengue e Chikungunya, o Zika Vírus parece estar associada com conseqüências mais graves para a saúde, podendo infectar várias espécies de mosquitos que pertencem ao gênero *Aedes*, sendo conhecido pela transmissão por duas espécies de mosquito deste gênero, ou seja, *A. aegypti* e *A. Albopictus* (AL-QAHTANI *et al.*, 2016).

O Zika Vírus é um vírus RNA, tendo o ácido ribonucleico como seu material genético. O genoma consiste em uma molécula de RNA, de cadeia simples e de sentido positivo. Alguns estudos relatam três linhagens principais deste vírus, uma original da Ásia e duas da África. Além da transmissão pelo *Aedes*, há relatos da transmissão por via sexual, por transfusão sanguínea e neonatal, embora não se saiba a real importância dessas vias de transmissão (KLEBER *et al.*, 2015). O potencial para a transmissão autóctone em países onde os vectores *Aedes* estão presentes é evidente, e é uma grande preocupação dada a velocidade com que a doença espalhou-se recentemente. O Zika Vírus foi descoberto em 1947 em um macaco *Rhesus* encontrado na floresta Zika do Uganda durante um programa de vigilância para a febre amarela silvestre (DICK *et al.*, 1952). O primeiro caso de infecção humana foi relatado em 1952 em Uganda e na Tanzânia. O vírus foi isolado dois anos mais tarde, em uma jovem do leste da Nigéria durante um surto de icterícia. O vírus foi depois isolado a partir de seres humanos no Sudeste Asiático (SMITHBURN, 1952).

O recente surto de Zika Vírus na América Latina e Caribe chamou atenção para este vírus relativamente desconhecido e pouco estudado, especialmente por sua ocorrência na gravidez e o aumento no número de casos de recém-nascidos apresentando microcefalia (CAMPOS *et al.*, 2015). Além disso, uma grande preocupação esteve relacionada com os jogos Olímpicos no Brasil em agosto de

2016, bem como as manifestações em massa de grupos religiosos como Umrah, que ocorrem entre junho e setembro, e Hajj, em setembro, quando mais de sete milhões de peregrinos, incluindo América Latina, chegam de todo o mundo à Arábia Saudita (ELACHOLA *et al.*, 2016).

Nesse sentido, foi emitida uma alerta de emergência pelos Centros de Controle e Prevenção de Doenças (CDC) sobre a infecção pelo Zika Vírus (CDC, 2016). No começo de 2015, um surto do Zika Vírus - um flavivírus transmitido pelo mosquito *Aedes* - foi identificado no nordeste do Brasil, uma área onde o vírus da dengue também circulava. Em setembro, começou a ser detectado um aumento no número de recém-nascidos com microcefalia nas áreas afetadas pelo vírus. Um estudo realizado com um grupo de 35 crianças com microcefalia nascidas entre agosto e outubro de 2015, em oito dos 26 estados brasileiros, onde a doença foi registrada, as mães de todas as 35 crianças viveram ou visitaram áreas afetadas pelo Zika Vírus durante a gestação; 25 crianças (71%) apresentaram microcefalia grave (perímetro cefálico abaixo da média para sexo e idade gestacional) e 17 (49%) tiveram pelo menos uma anormalidade neurológica; e dentre as 27 crianças submetidas a exames de neuroimagem, todas apresentaram anormalidades (LAVINIA & SCHULER-FACCINI *et al.*, 2016).

Recentemente, pesquisadores brasileiros documentaram o primeiro caso de uma criança que não teve microcefalia, mas, sim, lesões neurológicas e oculares graves causadas pelo Zika Vírus. Eles alertam que o espectro de problemas causados pela doença é mais abrangente do que o desenvolvimento anormal da cabeça dos bebês, e que crianças atingidas podem ainda não ter recebido atendimento. O estudo confirma observações que já vinham sendo feitas pelos médicos de que o vírus poderia trazer consequências mesmo para bebês que, inicialmente, aparentavam não ter alterações na circunferência da cabeça (LAVINIA & SCHULER-FACCINI *et al.*, 2016).

Segundo o Ministério da Saúde (2016), atualmente, o Brasil tem 226 casos de microcefalia relacionados ao Zika Vírus em todo o país, foram confirmados 1.581 casos de microcefalia sugestivos de infecção congênita, em 25 estados do país, além do Distrito Federal. Não existe registro de confirmação no Acre. O boletim

revela também 73 casos confirmados de morte provocada pela microcefalia e/ou por alteração do sistema nervoso central.

Dessa forma, fazem-se necessários trabalhos científicos relatando casos de mulheres que tiveram algum contato com o Zika Vírus, seja ele prévio ou posterior ao diagnóstico de gravidez. Assim, o estudo tem como objetivo descrever um caso clínico de gravidez com Sinais e Sintomas indicativos de infecção por Zika Vírus em um Período Pré-Gestacional, relatando através dos exames de ultrassonografia seriadas as possíveis alterações fetais ocorridas no sistema nervoso central.

METODOLOGIA

O que é Estudo de Caso?

Segundo Araújo *et al.*, 2008, o estudo de caso trata-se de uma abordagem metodológica de investigação especialmente adequada quando procuramos compreender, explorar ou descrever acontecimentos e contextos complexos, nos quais estão simultaneamente envolvidos diversos fatores.

Segundo o mesmo autor, esta abordagem adapta-se à investigação em educação, quando o investigador é confrontado com situações complexas, de tal forma que dificulta a identificação das variáveis consideradas importantes, quando o investigador procura respostas para o “como?” e o “porquê?”, quando o investigador procura encontrar interações entre fatores relevantes próprios dessa entidade, quando o objetivo é descrever ou analisar o fenômeno, a que se refere diretamente, de uma forma profunda e global, e quando o investigador pretende apreender a dinâmica do fenômeno, do programa ou do processo.

Dessa forma, Araújo *et al.*, 2008, definem “estudo de caso” com base nas características do fenômeno em estudo e com base num conjunto de características associadas ao processo de recolha de dados e às estratégias de análise dos mesmos. Logo, podemos entender o estudo de caso como a pesquisa em que quase

tudo pode ser um “caso”: um indivíduo, um personagem, um pequeno grupo, uma sociedade, uma comunidade ou mesmo uma nação.

3.2 População e Amostra

No presente estudo, em se tratando da categoria relato de caso, a população alvo elencada será uma única gestante com histórico de gravidez logo após infecção por Zika Vírus. A coleta de dados da paciente foi realizada após sua anuência e a do Comitê de Ética e Pesquisa da Faculdade Santa Maria. Participou deste estudo uma única pessoa que atende os seguintes critérios de inclusão: ter diagnosticado a doença pouco antes de engravidar; possuir documentos/exames que foram realizados desde a suspeita da infecção pelo vírus até seu diagnóstico/tratamento por USG fetal e seu acompanhamento trimestral.

3.3 Instrumento para coleta de dados

O instrumento para a realização da coleta de dados consistiu em um roteiro de entrevista e constou de três partes:

- I - Dados Sócio-demográficos;
- II - Antecedentes Pessoais, Ginecológicos e Obstétricos;
- III - Dados relacionados ao objeto da pesquisa.

Para a análise dos objetivos propostos no estudo, foram realizadas perguntas, além da obtenção de dados presentes em resultados de exames e relatórios que se encontravam com a paciente. Com a finalidade de manter o conteúdo original do discurso da participante, também, a entrevista foi gravada em aparelho eletrônico, tendo sido as informações arquivadas em local seguro sob responsabilidade do pesquisador.

Inicialmente, para a coleta de dados, foi solicitada a anuência da paciente através do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido e, após sua autorização, o projeto de pesquisa foi encaminhado ao Comitê de Ética em Pesquisa - CEP da Faculdade Santa Maria - FSM para apreciação e parecer.

Após a autorização da participante do estudo e emissão de parecer pelo CEP da FSM, a coleta dos dados foi realizada diretamente com a paciente na sua respectiva residência em momentos acordados a partir de sua disponibilidade.

3.4 Análise dos dados

Para análise dos dados, foi utilizada uma tabela para dispor os dados sociodemográficos e os antecedentes pessoais, ginecológicos e obstétricos. Já a análise qualitativa dos dados relacionados à gravidez foi realizada uma transcrição das entrevistas, bem como análise dos resultados ultrassonográficos.

3.5 Aspectos éticos da pesquisa

Esta pesquisa obedeceu às diretrizes e às normas éticas determinadas na Resolução 466/12 do Conselho Nacional de Saúde, que regulamentam as pesquisas que envolvem seres humanos em vigor no país, principalmente no que diz respeito ao consentimento livre e esclarecido da participante, bem como ao seu anonimato e ao sigilo de dados confidenciais.

A participante do estudo foi informada sobre os seguintes aspectos: objetivo do estudo, justificativa, procedimento, contribuição, garantia do anonimato, fidedignidade na análise dos dados e o direito à liberdade de participar ou não da pesquisa, além da garantia de poder desistir de participar do estudo, a qualquer momento, sem prejuízo de qualquer natureza.

Tratando-se do desconforto, a pesquisa poderia gerar constrangimento diante de alguns questionamentos, pois a entrevistada expôs suas possíveis fragilidades diante do discurso sobre a gravidez logo após infecção pelo Zika Vírus; houve risco mínimo previsível à Sra. L.L.N que se submeteu à coleta dos dados, tendo em vista tratar-se apenas de respostas a uma entrevista, onde não houve identificação individualizada e os dados foram tratados com padrões éticos (conforme Resolução CNS 466/12) e científicos.

3.6 Roteiro de perguntas de respostas

Pergunta1: Poderia se identificar?

Resposta1: Meu nome é L.L.N, tenho 25 anos, sou casada e sou Assistente Social de formação.

Pergunta2: Sua gravidez foi planejada?

Resposta2: Sim, foi planejadae muito esperada.

Pergunta3: Éa sua primeira gestação? Já teve algum aborto?

Resposta 3: Sim, nunca tive aborto.

Pergunta 4: Quando descobriu que estava grávida?

Resposta 4: Descobri duas semanas após a menstruação atrasar, através de um exame de Beta HCG.

Pergunta 5: A senhora já tinha ouvido falar no Zika Vírus?

Resposta 5: Não, nunca tinha ouvido falar neste vírus, nem quem o transmitia.

Pergunta 6: Como descobriu sobre as conseqüências que o vírus causaria em fetos?

Resposta 6: Através da TV fiquei sabendo sobre a microcefalia.

Pergunta 7: A senhora foi infectada pelo vírus na gestação?

Resposta 7: Acredito que fui infectada poucos dias antes de engravidar.

Pergunta 8: Apresentou algum sintoma?

Resposta 8: Sim, manchas vermelhas em forma de pontos, coceira pelo corpo e um pouco de febre por dois dias associado a dores pelo corpo.

Pergunta 9: A infecção pelo Zika Vírus foi confirmada?

Resposta 9: Não, pois não fiz exame sorológico. Apenas fui atendida na UPA de Cajazeiras para tratar os sintomas, que por sinal eram semelhantes ao da infecção pelo vírus. Entretanto, o médico interrogou infecção por arbovirose.

Pergunta 10: Como foi a sua gravidez a partir do momento que tomou conhecimento sobre a microcefalia em crianças?

Resposta 10: Foi muito angustiante, pois temia que meu filho também viesse a ter a microcefalia. Tinha pesadelos quase toda noite.

Pergunta 11: Como soube que seu filho não tinha microcefalia?

Resposta 11: Através dos exames de USG trimestrais. Mas mesmo assim minha gravidez foi complicada, pois sempre temia pelo pior.

Pergunta 12: Seu marido lhe ajudou durante a gestação?

Resposta 12: Sim, ele é estudante de medicina, sempre tentava me acalmar com informações a respeito do assunto.

Pergunta 13: Qual o momento mais feliz da sua gravidez?

Resposta 13: Foi o momento que meu filho nasceu em que vi que ele tinha o tamanho da cabeça dentro da normalidade.

Pergunta 14: A senhora pretende ter outro filho?

Resposta 14: Sim, mas não agora. Pois ainda não existe vacina contra o Zika Vírus e tudo ainda é muito desconhecido.

4 Discussão e Resultados

Segundo boletim da Secretaria de Saúde de Pernambuco 2015, define-se microcefalia em um nascido vivo como a ocorrência de crânio pequeno congênito. Apesar da definição de microcefalia não ser padronizada, há consenso quanto à ocorrência de um Perímetro Cefálico (PC) abaixo do padrão das curvas apropriadas para idade e sexo. Um PC baixo indica, de modo geral, um cérebro pequeno. Cerca de 90% das microcefalias estão associadas com retardo mental, exceto, nas de origem familiar que podem ter o desenvolvimento cognitivo normal.

Além das infecções congênitas, a microcefalia pode resultar de anormalidades cromossômicas, exposição a drogas, álcool ou outras toxinas ambientais, fusão prematura dos ossos do crânio - craniossinostose - e determinados distúrbios metabólicos. O crescimento repentino do número de crianças nascidas com microcefalia associada a danos cerebrais característicos de infecções congênitas em regiões onde recentemente ocorreu um surto de um novo vírus em circulação sugere uma possível relação. A associação entre as infecções maternas e as anomalias congênitas foi reconhecida há muito tempo, especialmente quando a infecção ocorre durante as primeiras 12 semanas de gestação (SILASlet *al.*,2015).

Série de Ultrassonografias realizadas pela Gestante L.L.N.

Primeira USG - Obstétrica

Realizada em 09/10/15. Gestação em torno de 12 semanas (+ ou -três dias de evolução); Risco corrigido para trissomia (21, 13 e 18) para a idade materna de 25

anos após medida da transnucencianucal seria de 1/8.131. **Não foi determinado o perímetro cefálico.**



Crânio de aspecto normal (Transnucencianucal, primeiro trimestre).

Segunda USG - Obstétrica Morfológica

Realizada 18/12/15. Compatível com gestação em torno de 22 semanas (+ ou -sete dias) 40 semanas em 22/04/16.

- Estudo morfológico fetal normal, conforme descrição.
- Segmento cefálico: Diâmetro biparietal: 5,2 cm
- Diâmetro occipito-frontal: 7,1 cm
- Índice cefálico: 79,0 % (Normal= 70 a 86%)
- Diâmetro do cerebelo: 2,2 cm.
- Ventrículo Lateral direito: 0,4 cm.
- Ventrículo Lateral esquerdo: 0,4 cm
- Cisterna Magna: 0,5cm (N= \leq 1,0 cm)

*Sinais e Sintomas Indicativos de Infecção por Zika Vírus Emum Período Pré-Gestacional:
Possíveis Conseqüências Fetais*



Estruturas cerebrais e cerebelares de aspectos ecográficos normais.

Terceira USG - Obstétrica

Compatível com gestação de 32 semanas (+ ou -sete dias) de evolução (40 semanas em 20/04/2016).

- Diâmetro biparietal: 7,8 cm



Circunferência cefálica: 29,2 cm (dentro da normalidade).

Nascimento

Realizado em 12/04/2016 por parto cesáreo.

- RN nasceu com peso de 2.765 g
- **Circunferência cefálica: 34,0 cm (dentro da normalidade).**



Recém-nascido com padrão normal de perímetro cefálico

Foto autorizada pelos pais.

É válido enumerar alguns pontos sobre a microcefalia no Brasil. Primeiro, ocorre a subnotificação dos casos de microcefalia no Brasil, o histórico de prevalência de microcefalia em nascimentos no Brasil de aproximadamente 0,5 casos em cada 10.000 nascidos vivos, calculado a partir de certidões de nascimento, foi menos que as estimativas de 1-2 casos em cada 10.000 nascidos vivos (EUROCAT, 2015). Até 20 de fevereiro de 2016, haviam sido registrados 5.640 casos suspeitos de microcefalia e 583 confirmados (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2016).

Na segunda metade de 2015, mais de 3.000 casos suspeitos de microcefalia (aproximadamente 20 casos a cada 10.000 nascidos vivos) foram registrados no Ministério da Saúde por meio de um protocolo de notificação especial, sugerindo um acentuado crescimento na prevalência de nascimento. Ademais, o perímetro cefálico das crianças não era rotineiramente registrado. Conseqüentemente, é possível que casos leves de microcefalia possam não ter sido registrados (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2016).

As recomendações atuais para o diagnóstico de Zika Vírus são baseadas no pressuposto de que o período de viremia do vírus dura menos de uma semana após o início da infecção (CENTERS FOR DISEASE, 2016). O RNA do Zika Vírus foi detectado no sangue, urina, saliva, líquido cefalorraquidiano, líquido amniótico e o leite materno. No entanto, o RNA do Zika Vírus foi detectado durante a gravidez até 10 semanas após o início dos sintomas (DRIGGERS *et al.*, 2016).

Durante a semana de infecção sintomática, a detecção de RNA no soro ou sangue é considerada o método de escolha para o diagnóstico. O RNA do Zika Vírus pode ser detectado na urina durante alguns dias depois. Ele também está presente no sêmen por um período de tempo desconhecido, a partir de relatos de transmissão sexual. Zika Vírus RNA teste não é recomendado para mulheres grávidas após a primeira semana do início dos sintomas. O diagnóstico é geralmente baseado em um anticorpo específico para o vírus com maior resposta de IgM (GOURINAT *et al.*, 2015). Portanto, para além do diagnóstico atuais para Zika Vírus, a utilização de métodos quantitativos de RT-PCR pode ser uma abordagem eficaz nas infecções de placenta ou fetais em grávidas mulheres.

Recentemente, um novo estudo liderado por cientistas britânicos revelou que o vírus da Zika sequestra uma proteína humana chamada Musashi-1 (MSI1) permitindo que ele se replique nas células-tronco neurais, matando-as. A MSI1 é explorada pelo vírus, que a utiliza para desenvolver seu ciclo de vida destrutivo, transformando a proteína em um inimigo infiltrado (PAVITHRA *et al.*, 2017).

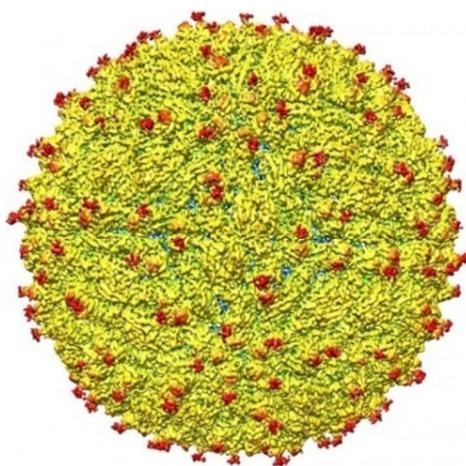


Foto: estrutura molecular do vírus da Zika (Science 2017).

CONCLUSÃO

De acordo com o Centro de Controle e Prevenção de Doenças dos Estados Unidos (CDC, 2016), mulheres diagnosticadas com Zika Vírus devem esperar pelo menos oito semanas após o início dos sintomas antes de tentarem engravidar, enquanto os homens devem esperar pelo menos seis meses. As recomendações foram baseadas em dados limitados sobre a persistência do Zika Vírus no sangue e no sêmen.

Este estudo, portanto, corrobora com relatos da literatura atual, enfatizando que o período de desenvolvimento das alterações cerebrais compreende o primeiro trimestre da gestação, e que o período pós viremia não produz anormalidades fetais, uma vez que não foram observadas, nos exames seriados de ultrassonografia, modificações no desenvolvimento cerebral do feto da gestante L.L.N.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Al-Qahtani, AA; Nazir, N; Al-Anazi, MR; Rubino, S; Al-Ahdal, MN. Zika virus: a new pandemic threat. *J Infect Dev Ctries*. 2016 Mar 31, v 10, p 201-7.
2. Araújo, Cidália et al. Estudo de Caso. Métodos de Investigação em Educação. Instituto de Educação e Psicologia, Universidade do Minho, 2008. Disponível em <http://grupo4te.com.sapo.pt/estudo_caso.pdf>. Acesso em: 10 de out. 2014.
3. Campos, GS; Bandeira, AC; Sardi, SI. Zika Virus Outbreak, Bahia, Brazil. *Emerg Infect Dis*, 2015, v 21, p 1885-1886.
4. Centers for Disease Control and Prevention (CDC) (2016) CDC 24/7 Saving Lives, Protecting People. Available: <http://wwwnc.cdc.gov/travel/notices/alert/2016-summerolympics-rio>>. Accessed 21 March 2016.
5. Centers for Disease Control and Prevention (CDC) (2016) Saving Lives, Protecting People. Available: <http://wwwnc.cdc.gov/travel/notices/alert/2016-summerolympics-rio>>. Accessed 21 March 2016.
6. Dick, GW; Kitchen, SF; Haddow, AJ. Zika virus. I. Isolations and serological specificity. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1952, v 46, p 509-520.

7. Driggers RW, Ho CY, Korhonen, EM, *et al.* ZikaVirus Infection with Prolonged Maternal Viremia and Fetal Brain Abnormalities. *N Engl J Med* 2016.
8. Elachola, H; Gozzer, E; Zhuo, J; Memish, ZA. A crucial time for public health preparedness: Zika virus and the 2016 Olympics, Umrah, and Hajj. *Lancet* n 387, p 630-632.
9. EUROCAT European Surveillance of Congenital Anomalies. Prevalence tables. Ispra, Italy: EUROCAT European Surveillance of Congenital Anomalies; 2015. [http://www.eurocat-network.eu/accessprevalencedata/ prevalence tables](http://www.eurocat-network.eu/accessprevalencedata/prevalence%20tables).
10. Gourinat AC, O'Connor O, Calvez E, Goarant C, Dupont-Rouzeyrol M. Detection of Zikavirus in urine. *Emerg Infect Dis* 2015; n 21, p 84-6.
11. Kleber Giovanni Luz; Glauco Igor Viana dos Santos, Renata de Magalhães Vieira. Febre pelo vírus Zika *Epidemiol. Serv. Saúde*, Brasília, 2015, v 24, n (4), p785-788.
12. Lavinia, Schuler-Faccini; Erlane, M. Ribeiro. Possível associação entre a infecção pelo vírus zika e a microcefalia — Brasil, 2015. *Morbidity and Mortality Weekly Report*; Brazilian Medical Genetics Society-Zika Embryopathy Task Force 14 Weekly, Vol. 65, n 3 January 29, 2016.
13. Ministério da Saúde 2016. Centro de Operações de Emergências em Saúde Pública sobre Microcefalias. Informe epidemiológico: semana epidemiológica: monitoramento dos casos de microcefalia no Brasil. *Inf Epidemiol.* 2016, n 14, p 1-4.
14. Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância e Saúde. Protocolo de Vigilância e resposta à ocorrência de microcefalia e/ou alterações do sistema nervoso central (SNC). Emergência de Saúde Pública de Importância Internacional - ESP II Ministério da Saúde Secretaria de Vigilância em Saúde Versão 2, 2016.
15. Pavithra L. Chavali; Lovorka Stojic; Luke W. Meredith, Nimesh Joseph, Michael S. Nahorski, Thomas J. Sanford. Neurodevelopmental protein Musashi 1 interacts with the Zika genome and promotes viral replication. *Science*, 01 jun, 2017.
16. Secretaria estadual de saúde de Pernambuco. Protocolo clínico e epidemiológico de microcefalia 2015, Versão 02.
17. Silasi M, Cardenas I, Kwon JY, Racicot K, Aldo P, Mor G. Viral infections during pregnancy. *Am J Reprod Immunol* 2015, n 73, p 199-213.
18. Smithburn, KC. Neutralizing antibodies against certain recently isolated viruses in the sera of human beings residing in East Africa. *J Immunol*, 1952, v 69, p 223-234.
19. Zika travel information. Atlanta: Centers for Disease Control and Prevention, January ([http://wwwnc.cdc.gov/ travel/page/zika-travel-information](http://wwwnc.cdc.gov/travel/page/zika-travel-information)) 2016.