

Estudo por imagem de alterações de volume e perímetro cefálico relacionadas ao Zika vírus

Imaging studies of volume and head circumference alterations related to the Zika virus

Mariana Lacorte Alves¹, Rafael Emídio da Silva²

Resumo

Hodiernamente, o Brasil tem sido acometido por diversos casos confirmados de infecção por vírus Zika (ZIKV). Para melhor compreensão e avaliação do mecanismo de infecção neurológica e as alterações associadas ao flavivírus zika, atualmente considerado um problema de saúde pública pela Organização Mundial da Saúde, este estudo utilizará ferramentas de pesquisa em bancos de dados resultando numa compilação sucinta para embasamento em outras pesquisas relacionadas a infecção pelo vírus zika e ao diagnóstico por imagem.

Palavras-chave: “zika vírus”, “imagenologia”, “ressonância magnética”, “ultrassonografia” e “tomografia computadorizada”.

Abstract

In our times, Brazil has been affected by several confirmed cases of Zika virus (ZIKV) infection. For better understanding and evaluation of neurological infection mechanism and the alterations associated with flavivirus Zika, currently considered a public health problem by the World Health Organization, this study will use research tools in databases resulting in a succinct completion for groundwork in other research related to infection Zika virus and diagnostic imaging.

Keywords: “zika vírus”, “imagenology”, “magnetic resonance imaging”, “ultrasonography”, “computed tomography”.

¹Acadêmica do curso de Biomedicina da Universidade São Francisco (USF). E-mail: lacortemariana@gmail.com. ²Pós-doutorando pelo departamento de Radiologia na Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo - USP. Endereço profissional: Avenida São Francisco de Assis, 218 - Jd. São José, Bragança Paulista - São Paulo - CEP: 12916-350. Contato: (11) 971206849.

Introdução

O Brasil tem enfrentado a congruência de epidemias virais com consequências desastrosas alastrantes hodiernamente. A presença do vírus da Dengue (DENV) já existe há 50 anos no país, o primeiro caso confirmado e notificado de vírus Zika (ZIKV) ocorreu em Maio de 2015, em 2013 foi documentada a transmissão autóctone da febre do Chikungunya (CHIKV) nas Américas (Ministério Da Saúde Brasileiro, 2016; Maron, 2016; Donalisio e Freitas, 2015).

Esses três primeiros são arbovírus (transmitidos por vetor artrópode) e o vírus Zika possui genoma viral com RNA de fita simples e polaridade positiva, o que o torna pertencente à família *Flaviviridae*, gênero *Flavivirus*. O vírus é transmitido entre humanos por espécies de mosquito *Aedes*, como o *A. aegypti*, o *A. albopictus*, e *A. africanus*, foi descoberto na floresta Zika de Uganda em 1947 (Basu e Tumban, 2016). Após a primeira infecção esporádica notificada na África, em 1952 e na Ásia, em 1954 (Basu e Tumban, 2016) houve mais surtos como os das Ilhas Yap da Micronésia em 2007 (Mlakar *et al*, 2016) e uma epidemia que chegou a atingir mais de 28 mil pessoas na Polinésia Francesa até 2014 (Basu e Tumban, 2016).

O vírus nunca teve uma capacidade neuro-invasora tão grande, atualmente sabe-se que este infecta eficientemente as células progenitoras neurais fazendo-as liberar partículas virais infecciosas acarretando um maior alcance de danos ao desenvolvimento cerebral, como esquematizado na figura 1. Trata-se de uma hipótese que sustenta a possibilidade deste vírus causar microcefalia, o que já é um problema na saúde pública global urgente (Tang *et al*, 2016).

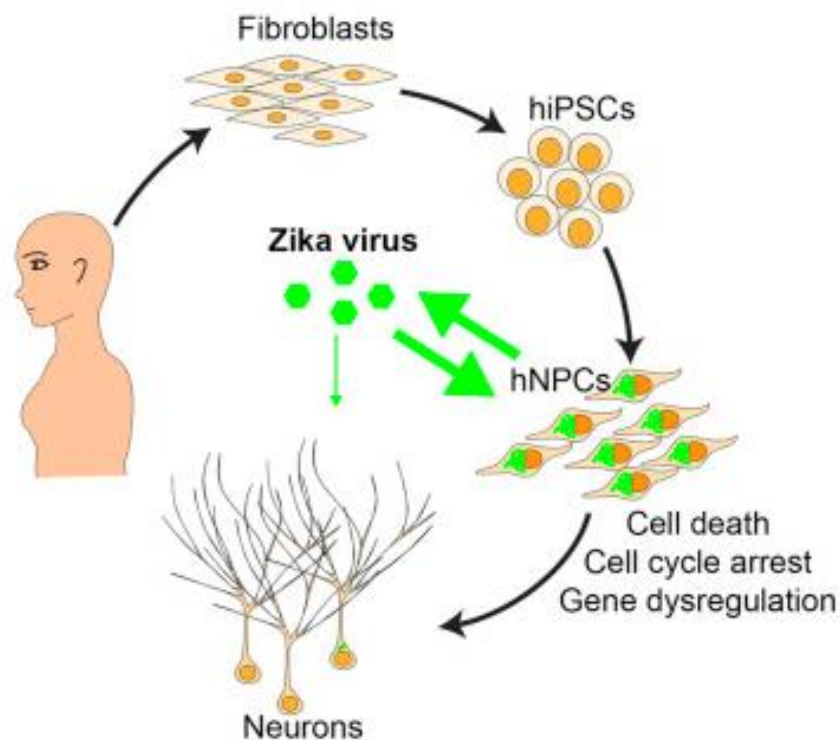


Figura 1. Mecanismo de infecção do ZIKV nas células progenitoras do sistema nervoso. Neste modelo foram usadas células tronco pluripotentes (*human induced pluripotent stem cells*, hiPSCs) diferenciadas em células proliferativas neurais (*human neural progenitor cells*, hNPCs) que foram inoculadas por ZIKV *in vitro* com baixa multiplicidade de infecção e posterior retirada do inóculo. A análise de DNA por citometria de fluxo sugeriu perturbação do ciclo de hNPCs, assim a infecção por ZIKV reduz o desenvolvimento dessa população celular, levando, em parte, ao aumento de morte celular e desregulamento do ciclo celular (Tang *et al*, 2016).

Durante o ano de 2015 houve um dramático aumento nos casos de microcefalia em conjunto com a emergente epidemia de vírus Zika, o que sugeriu que esses fatores estivessem correlacionados. Atualmente são 1.326 casos de microcefalia confirmados pelo Ministério da Saúde Brasileiro.

Microcefalia significa literalmente “cabeça pequena”, é um achado clínico caracterizado por significativa redução na circunferência cefálica frontal occipital de valores específicos de acordo com idade e sexo, é também, classificada como primária quando detectada antes de 36 semanas de gestação, secundária nos casos de desenvolvimento pós-parto (Anaya *et al*, 2016) e ainda microcefalia severa quando o valor do perímetro cefálico apresenta-se maior que 3 desvios padrões (Schuler-Faccini *et al*, 2016).

As causas da microcefalia podem ser diversas, como certas infecções durante a gravidez, por agentes como citomegalovírus que causa redução da neurogênese (Anaya *et al*, 2016), também são potenciais causadores a rubéola, sífilis, toxoplasmose, ou ainda ex-

posição a substâncias lesivas como álcool e drogas, severa subnutrição e fatores genéticos (CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION, 2016).



Figura 2. Comparação entre **a)** o típico tamanho da cabeça, **b)** microcefalia e **c)** grave microcefalia (CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION, 2016).

Para investigação da ocorrência de microcefalia a mensuração do perímetro cefálico é uma ferramenta crucial, sua importância é imensa, tanto no acompanhamento do desenvolvimento da criança quanto para os dados estatísticos de uma doença (Accardo e Jaworski, 2010). Além disso, é ainda mais imperativo entender que a medição da circunferência cefálica é um procedimento não invasivo, benigno, fácil (pode ser feito a partir do uso de uma simples fita métrica) e de baixo custo para avaliação do neurodesenvolvimento, e enfermidades neurológicas e neurogenéticas (Holden, 2014).

Existem parâmetros para mensurar a circunferência cefálica preconizados pela Organização Mundial de Saúde (OMS), indicados para cada idade gestacional e para o desenvolvimento da criança, em sexo masculino: medida igual ou inferior a 31,9 cm e, sexo feminino: igual ou inferior a 31,5 cm, para bebês nascidos com 37 semanas de gestação, ou mais (Bogaz, 2016). No Brasil eram utilizados até Março de 2016 valores menos específicos e mais sensíveis para o perímetro cefálico (Victoria *et al*, 2016), o que pode ter aumentado mais ainda as notificações de microcefalia no país, sem levar em consideração alguns casos que não foram notificados e a falta de registro de perímetro cefálico, supostamente obrigatória (Schuler-Faccini *et al*, 2016).

Esses fatores podem ter contribuído para o atraso dos estudos e identificação do envolvimento do vírus Zika na microcefalia, o Brasil encontra-se agora em consonância com as recomendações da Organização Mundial de Saúde e com as conclusões das sociedades médicas e científicas de todo o mundo (Bogaz, 2016). Este estudo reunirá os dados

mais necessários e atuais para respectivas pesquisas de diagnóstico em neuroimagem desta epidemia devastadora.

Materiais e métodos

A fim da execução deste trabalho foram coletados dados atualizados da literatura disponíveis como artigos científicos de periódicos, incluindo *online*, comentários, postagens em *sites* e itens novos compartilhados pelo grupo de informações sobre o ZIKV da Springer Nature, para uma investigação por meio de comparação, análise e tratamento de dados, além da utilização de palavras-chave como “diagnóstico por imagem”, “imagenologia”, “zika vírus”, “ZIKAV”, “ressonância magnética”, “ultrassonografia”, “tomografia computadorizada”.

Discussão e resultados

Os achados segundo Mlakar *et al* (2016), de uma gestante europeia que desenvolveu síndrome compatível com infecção por vírus Zika com 13 semanas de gestação, enquanto estava trabalhando no nordeste do Brasil. Ao voltar, foram realizados exames ultrassonográficos ao final da gravidez que revelaram perímetro cefálico menor que o normal e calcificações cerebrais, como tinha sido visto em outros casos ligados ao Zika vírus. Os resultados das análises mostram lesão grave do cérebro fetal associada à infecção pelo vírus Zika a partir de transmissão vertical. Pela ultrassonografia pré-natal foram observadas numerosas calcificações de tamanhos variáveis no córtex, na substância branca subcortical, nos lobos frontal, parietal e occipital e também na placenta; dilatação do corno posterior (occipital) do ventrículo lateral. Calcificações na placenta juntamente com a baixa relação peso placentário-fetal observados no caso indicam potenciais danos à placenta pelo vírus.

A reação intracitoplasmática granular em estruturas neuronais destruídas, um sinal da imunofluorescência indireta e a aparência morfológica das calcificações, que se assemelhava a estruturas neuronais destruídas, apontaram para a localização possível do vírus nos neurônios. O dano consequente pode causar a parada do desenvolvimento do córtex cerebral na idade embrionária de aproximadamente 20 semanas. A associação entre a infecção pelo ZIKV e anomalias fetais cerebrais também foi observada pelos dados da microscopia eletrônica, coerentes com detecção do ZIKV no cérebro fetal. Densos aglomerados de partículas consistentes com ZIKV foram vistas no retículo endoplasmático danificado. Grupos de estruturas envelopadas com invólucro interior brilhante as-

semelham-se aos restos do complexo da replicação que são característicos de flavivírus, indicando replicação viral no cérebro. Achados da microscopia eletrônica sugeriram possível persistência de ZIKV no cérebro fetal, possivelmente por causa do ambiente imunologicamente seguro para o vírus. O número de cópias virais que foram detectadas em cérebro fetal foram substancialmente superiores aos relatados no soro obtido a partir de doentes adultos infectados com ZIKV, mas semelhantes aos relatados em amostras de sêmen.

Os achados de Melo *et al*, (2016) foram baseados em dois casos de microcefalia relacionados ao ZIKV. A ultrassonografia fetal do primeiro caso foi executada numa gestação de 30,1 semanas. O perímetro cefálico foi 246 mm (2,6 desvios padrões abaixo do valor esperado) e peso foi estimado em 1,179 g (21º percentil). A circunferência abdominal, o comprimento do fêmur e o Doppler transcraniano eram normais para a idade gestacional, assim como a largura dos ventrículos laterais. As anomalias foram limitadas ao cérebro e incluíam: atrofia cerebral com calcificações grosseiras envolvendo a substância branca dos lobos frontais, incluindo o núcleo caudado, vasos lentostriatais e cerebelo. Também foram observados disgenesia do corpo caloso e vermis, com aumento da cisterna magna.

No segundo caso, a ultrassonografia fetal foi realizada numa gestação de 29,2 semanas. O perímetro cefálico foi de 229 mm (3,1 desvios padrões abaixo do valor esperado) e peso fetal estimado foi de 1,018 g (19º percentil). Os hemisférios cerebrais foram marcadamente assimétricos com ventriculomegalia unilateral grave, deslocamento da linha média, afinamento do parênquima no lado dilatado, insuficiente visualização do corpo caloso e o desaparecimento quase completo ou falha no desenvolvimento do tálamo. A ponte e o tronco cerebral eram finos e contínuos com uma pequena massa não-homogênea na posição dos gânglios da base. As calcificações cerebrais eram mais sutis do que no primeiro caso e localizadas em torno dos ventrículos laterais e quarto ventrículo. Ambos os olhos tinham cataratas e calcificações intraoculares, sendo um olho menor do que o outro (Melo *et al*, 2016).

Outras 6 crianças diagnosticadas com Zika vírus nascidas de mães aparentemente assintomáticas durante a gravidez apresentaram perímetro cefálico abaixo do 19º percentil. A neurosonografia fetal mostrou dois casos com 3 calcificações cerebrais e envolvimento cerebelar (Melo *et al*, 2016).

Em Abril de 2016, Werner *et al.* detectaram microcefalia e calcificações no cérebro fetal numa ultrassonografia de pré-natal em 37 semanas de gestação, o que levantou suspeitas de uma infecção intrauterina. Ademais, as imagens perinatais de tomografia computadorizada e ressonância magnética possibilitaram o diagnóstico de paquigiria, disgenesia do corpo caloso, fontanela anterior pequena com fechamento prematuro das suturas metópica e coronal.

Na série de análises de Guillemette-artur *et al.* (2016) apenas 1 caso de 3 não apresentou microcefalia na imagem de ultrassonografia, embora a imagem de ressonância magnética tenha revelado microencefalia com parâmetros biométricos cerebrais muito baixos e espaço pericerebral alargado. Em um dos casos, o diâmetro transcerebelar transversal estava abaixo do limite mais baixo com fissura primária do vermis alargada e ausência da protuberância da ponte. Outro caso apresentou um vermis pequeno. Em todos os casos houve ventriculomegalia e duas vezes (no primeiro e segundo caso) associada com grandes pseudocistos subependimais occipitais. Polimicrogiria difusa foi observada, em todos os casos, em associação com displasia opercular e calcificações e, em dois casos, com estreitamento de córtex marcado. No segundo e terceiro casos, o corpo caloso estava anormal. Todos os casos demonstram semelhança com os achados dos outros casos aqui revisados, entretanto, os pseudocistos occipitais e anomalias corticais não estavam descritos nos dois casos descritos em Melo *et al.* (2016). As anomalias do corpo caloso são mais consideravelmente de natureza disruptiva, como resultados de perda neuronal em massa a dano cerebral a partir do vírus Zika.

Não houve dúvidas de que a ressonância magnética auxiliou a detecção de polimicrogiria, necrose laminar e anomalias do tronco cerebral. A necrose laminar aparece hiperintensa na imagem de T1 ponderada, o que é atribuído às microcalcificações e também é a razão da hiperintensidade em T2 dessas lesões em todos os fetos. Nesta série, a obesidade materna foi um fator adicional para a discrepância entre as imagens de ultrassonografia e ressonância magnética em um dos casos. Nenhum dos fetos apresentou retardo de crescimento intrauterino.

De acordo com Guardo, Braga e Peron (2016), três dos estudos mais recentes conduzidos em ratos produziram evidências claras de que o vírus Zika é capaz de ultrapassar a barreira placentária, atingir o SNC acarretando a subsequente microcefalia. Em um modelo de transmissão da infecção por vírus Zika *in utero* ocorreu restrição do crescimento

intrauterino, em concordância com os achados clínicos obtidos em recém-nascidos humanos. Estes dados comprovaram, a partir do uso de neuroesferas e organóides cerebrais, que as células progenitoras neurais são alvos fáceis e severamente danificadas pelo vírus Zika, devido a altos níveis de expressão do receptor AXL tirosina-quinase na superfície membranosa, o que é necessário para a entrada do vírus na célula hospedeira.

Em concordância com Victora *et al.* (2016) o aumento súbito de casos de microcefalia poderia ter sido uma distorção devido ao aumento da atenção, havendo mais crianças que o habitual tendo o perímetro cefálico mensurado e relatado, alterando as definições de microcefalia. Anteriormente as alterações de mensuração do perímetro cefálico recomendadas pela Organização Pan-americana Da Saúde (32.0 cm e 31. 6 cm para crianças do sexo feminino e masculino a termo, com base no 3º percentil para bebês nascidos em qualquer estágio gestacional, de acordo com a Organização Mundial da Saúde, e utilização do 3º percentil seja das curvas Fenton ou da InterGrowth) o parâmetro usado era o definido pelo Ministério da Saúde Brasileiro.

No estudo de Victora *et al.* (2016), o padrão utilizado para análise de 31 casos de microcefalia confirmados no Brasil foi o da InterGrowth, específico para sexo e idade gestacional para estimativa da especificidade envolvendo as suspeitas de casos de microcefalia. Destes 31 casos, 3 estavam acima ou iguais aos 32 cm, com leves sinais de anormalidades cerebrais na radiologia. Segundo ele, o número aumentado deve-se ao fato da maioria dos casos ter sido arredondada para cm ao invés de mm e a possibilidade de revés na notificação. Embora realmente houvesse o aumento de casos de microcefalia, o número foi superestimado, pois o teste de triagem tinha muito baixa especificidade, incluindo em sua maioria crianças normais com cabeças pequenas.

Conclusão

O vírus Zika é um arbovírus transmitido pela picada de mosquitos do gênero *Aedes spp* e menos predominantemente por relações sexuais (Basu e Tumban 2016). Hodiernamente é um problema de saúde pública mundial, devido os possíveis efeitos que pode trazer, como a microcefalia (Tang *et al*, 2016). Algumas vezes o vírus já foi associado a infecções esporádicas com manifestações clínicas, no sudeste asiático e África subsaariana, nas Ilhas Yap da Micronésia e na Polinésia Francesa. A capacidade de dispersão gigantesca deste agente etiológico é preocupação de países orientais e europeus que possuem espécies de mosquito *Aedes*, com alto risco de transmissão dado que o vírus

tenha sido importado para estas regiões. O que pode ser potencializado por indivíduos que possam se movimentar por diversas fronteiras (Basu e Tumban 2016).

Sabe-se, agora, que a picada do mosquito não é a única forma de transmissão e que ela pode ocorrer por vias sexuais, transfusão sanguínea e da gestante para o feto. O que também se sabe é que os sintomas associados à infecção pelo vírus Zika são: febre, dor nos joelhos, *rash* cutâneo e que existe a possibilidade de anormalidades neurológicas, como a síndrome de Guillain-Barré (Basu e Tumban 2016) e anomalias no desenvolvimento do cérebro fetal, quando há transmissão vertical (Guillemette-artur *et al*, 2016). Essas anormalidades que acometem o desenvolvimento cerebral do feto vão de pequenas calcificações, dilatação de estruturas cerebrais, à microcefalia (Mlakar *et al*, 2016). A importância do diagnóstico acurado é de crucial importância para a tomada dos cuidados necessários, durante o pré-natal e posteriormente ao nascimento. Um exemplo de conduta ideal para controle de desenvolvimento é a medição do perímetro cefálico principalmente para prognóstico do neurodesenvolvimento (Holden, 2014).

Para que os estudos aqui descritos e os testes executados fossem comprovados, a análise do ultrassonografia durante o pré-natal foi magnânima. Imagens perinatais de tomografia computadorizada e ressonância magnética podem diagnosticar alterações de neurodesenvolvimento, assim a contribuição das imagens por ultrassonografia, por ressonância magnética e por tomografia computadorizada neste campo é bem estabelecida (Guillemette-artur *et al*, 2016).

Referências

ACCARDO, P. J.; JAWORSKI, M. Heads Up: Plotting Children's Head Circumference. **The Journal Of Pediatrics**, [s.l.], v. 156, n. 6, p.871-872, 2010. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20400096>>. Acesso em: 10 maio 2016.

ANAYA, J. *et al*. Zika virus and neurologic autoimmunity: the putative role of gangliosides. **Bmc Medicine**, [s.l.], v. 14, n. 1, 2016. Disponível em: <<https://bmcmmedicine.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12916-016-0601-y>>. Acesso em: 23 mar. 2016.

BASU, R.; TUMBAN, E. Zika Virus on a Spreading Spree: what we now know that was unknown in the 1950's. **Virology Journal**, [s.l.], v. 13, n. 1, 6 out. 2016. **Springer Nature**. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1186/s12985-016-0623-2>>. Acesso em: 18 out. 2016.

BOGAZ, C. Brasil adota recomendação da OMS e reduz medida para microcefalia. Ministério da Saúde Brasileiro, 2016. Disponível em <<http://portalsaude.saude.gov.br/index.php/cidadao/principal/agencia-saude/22553-brasil-adota-recomendacao-da-oms-e-reduz-medida-para-microcefalia>>. Acesso em 12 maio 2016.

CAUCHEMEZ, S. *et al.* Association between Zika virus and microcephaly in French Polynesia, 2013–15: a retrospective study. *The Lancet* Publicado online, 2016. Disponível em <[http://www.thelancet.com/pdfs/journals/lancet/PIIS0140-6736\(16\)00651-6.pdf](http://www.thelancet.com/pdfs/journals/lancet/PIIS0140-6736(16)00651-6.pdf)>. Acesso em 12 maio 2016.

CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION. Sobre o alcance ESTIMADO do *Aedes aegypti* e do *Aedes albopictus* nos Estados Unidos, 2016 - Mapas. Disponível em <<http://portugues.cdc.gov/zika/vector/range.html>> Acesso em 18 jun. 2016.

CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION. Facts about Microcephaly, 2016. Disponível em <<http://www.cdc.gov/ncbddd/birthdefects/microcephaly.html>>. Acesso em 23 mar. 2016.

DONALISIO, R. M.; FREITAS, R. R. A. Chikungunya no Brasil: um desafio emergente. **Rev. Bras. Epidemiol.**, [s.l.], v. 18, n. 1, p.283-285, 2015. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1415-790X2015000100283>. Acesso em: 12 jun. 2016.

GUARDO, G. D.; BRAGA, P. B. B.; PERON, J. P. S. Zika virus-associated brain damage: animal models and open issues. **Emerging Microbes & Infections**, (2016) v. 5, e106; set. 2016. Springer Nature. <http://dx.doi.org/10.1038/emi.2016.103>. Disponível em: <<http://www.nature.com/emi/journal/v5/n9/full/emi2016103a.html>>. Acesso em: 15 out. 2016.

GUILLEMETTE-ARTUR, P. *et al.* Prenatal brain MRI of fetuses with Zika virus infection. **Pediatr Radiol**, [s.l.], v. 46, n. 7, p.1032-1039, 2016. Springer Nature. Disponível em <<http://link.springer.com/article/10.1007/s00247-016-3619-6>>. Acesso em: 03 mai. 2016.

HOLDEN, K. R. Heads you win, tails you lose: measuring head circumference. **Dev Med Child Neurol**, [s.l.], v. 56, n. 8, p.705-705, 2014. Wiley-Blackwell.

<http://dx.doi.org/10.1111/dmcn.12449>. Disponível em:
<<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/dmcn.12449/epdf>>. Acesso em: 09 maio 2016

MARON, D. F. What's Behind Brazil's Alarming Surge in Babies Born with Small Heads. **Scientific American**, a division of Nature America, Inc. 2016. <<http://www.scientificamerican.com/article/what-s-behind-brazil-s-alarming-surge-in-babies-born-with-small-heads/>>. Acesso em 12 maio 2016.

MELO, O. A. S. *et al.* Zika virus intrauterine infection causes fetal brain abnormality and microcephaly: tip of the iceberg?. **Ultrasound Obstet Gynecol**, [s.l.], v. 47, n. 1, p.6-7, 2016. Disponível em:
<<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/uog.15831/full>>. Acesso em: 20 mar. 2016.

MLAKAR, J. *et al.* Zika Virus Associated with Microcephaly. **New England Journal Of Medicine**, [s.l.], v. 374, n. 10, p.951-958, 2016. Disponível em
<<http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1600651>>. Acesso em: 22 mar. 2016.

MINISTÉRIO DA SAÚDE BRASILEIRO. Dengue. Disponível em
<<http://portalsaude.saude.gov.br/index.php/o-ministerio/principal/secretarias/svs/dengue>>. Acesso em: 12 maio 2016.

MINISTÉRIO DA SAÚDE BRASILEIRO. Ministério da Saúde confirma 1.326 casos de microcefalia no país. 2016. Disponível em
<<http://portalsaude.saude.gov.br/index.php/cidadao/principal/agencia-saude/23627-ministerio-da-saude-confirma-1-326-casos-de-microcefalia-no-pais>>. Acesso em: 12 maio 2016.

SCHULER-FACCINI, L. *et al.* Possible Association Between Zika Virus Infection and Microcephaly — Brazil, 2015. **Morbidity And Mortality Weekly Report**, [s.l.], v. 65, n. 3, p.59-62, 2016. Disponível em:
<<http://www.cdc.gov/mmwr/volumes/65/wr/mm6503e2.htm#suggestedcitation>>. Acesso em: 18 fev. 2016.

VICTORA, C. G. *et al.* Microcephaly in Brazil: how to interpret reported numbers? **The Lancet**, v. 387, n. 10019, p. 621–624, 2016. Disponível em
<[http://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(16\)00273-7/abstract](http://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(16)00273-7/abstract)>. Acesso em: 10 maio 2016.

TANG, H. *et al.* Zika Virus Infects Human Cortical Neural Progenitors and Attenuates

Their Growth. **Cell Stem Cell**, [s.l.], v. 18, n. 5, p.587-590, 2016. Disponível em <[http://www.cell.com/cell-stem-cell/abstract/S1934-5909\(16\)00106-5](http://www.cell.com/cell-stem-cell/abstract/S1934-5909(16)00106-5)>. Acesso em: 03 maio 2016.

WERNER, H. *et al.* Intrauterine Zika virus infection and microcephaly: correlation of perinatal imaging and three-dimensional virtual physical models. **Ultrasound Obstet Gynecol**, [s.l.], v. 47, n. 5, p.657-660, 2016. Disponível em: <<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/uog.15901/full>>. Acesso em: 11 out. 2016.