

Análise do conceito síndrome congênita pelo Zika vírus

Analysis of the concept of the Zika Virus congenital syndrome

Gracimary Alves Teixeira (<https://orcid.org/0000-0002-6100-3796>)¹
 Dândara Nayara Azevêdo Dantas (<https://orcid.org/0000-0002-4759-9458>)²
 Gleyce Any Freire de Lima Carvalho (<https://orcid.org/0000-0003-0188-2132>)²
 Aylla Nauana da Silva (<https://orcid.org/0000-0002-3178-1706>)²
 Ana Luísa Brandão de Carvalho Lira (<https://orcid.org/0000-0002-7255-960X>)²
 Bertha Cruz Enders (<https://orcid.org/0000-0001-5258-4579>)²

Abstract *The scope of this article is to analyze the concept of the Zika Virus Congenital Syndrome. It is a conceptual analysis, based on Walker and Avant. In order to operationalize the search, a systematic review was conducted. The essence of the concept of the Zika Virus Congenital Syndrome is determined by the following attributes: intracranial calcification, ventriculomegaly, and diminished brain volume. For this syndrome to occur, it is necessary to have the following antecedents: transplacental transmission of a mother infected by the bite of the Aedes SSP mosquito or by sexual contact. Accordingly, this entails a set of signs and symptoms that go beyond fetal or postnatal microcephaly, such as, for example, delayed neuropsychomotor development, auditory and visual abnormalities, craniofacial disproportion, overlapping cranial sutures, prominent occipital bone, excess nuchal skin, epilepsy, irritability, dyskinesia, hypertonia, hypotonia, hemiplegia, hemiparesis, spasticity and hyperreflexia. The concept of the Zika Virus Congenital Syndrome is newly acknowledged. The presence of the set of signs and symptoms by the Zika Virus Congenital Syndrome is determined by intracranial calcification and decreased brain volume, and the baby may present microcephaly at birth or subsequently.*

Key words *Microcephaly, Zika virus infection, Congenital abnormalities*

Resumo *O objetivo deste artigo é analisar o conceito de Síndrome Congênita pelo Zika Vírus. Trata-se de uma análise de conceito, baseado em Walker e Avant. Para operacionalização da busca foi realizada uma revisão sistemática. A essência do conceito Síndrome Congênita pelo Zika Vírus é determinada pelos atributos: calcificação intracraniana, ventriculomegalia e volume cerebral diminuído. Para que essa síndrome aconteça faz-se necessário que ocorram os antecedentes: transmissão via transplacentária de mãe infectada pela picada do mosquito Aedes SSP ou por via sexual. Com isso, resultam um conjunto de sinais e sintomas além da microcefalia fetal ou pós-natal, como por exemplo, atraso no desenvolvimento neuropsicomotor, anormalidades auditivas e visuais, desproporção craniofacial, suturas cranianas sobrepostas, osso occipital proeminente, excesso de pele nuchal, epilepsia, irritabilidade, discinesia, hipertonia, hipotonia, hemiplegia, hemiparesia, espasticidade, hiperreflexia. O conceito de Síndrome Congênita pelo Zika Vírus é recém conhecido. O que determinará a presença do conjunto de sinais e sintomas pela infecção congênita do Zika vírus é a calcificação intracraniana e volume cerebral diminuído, podendo apresentar microcefalia já ao nascer ou apenas posteriormente.*

Palavras-chave *Microcefalia, Infecção pelo Zika vírus, Anormalidades congênitas*

¹ Escola de Saúde, Universidade Federal do Rio Grande do Norte. Av. Senador Salgado Filho s/n, Lagoa Nova. 59078-970 Natal RN Brasil. gracimaryalves@yahoo.com.br

² Universidade Federal do Rio Grande do Norte. Natal RN Brasil.

Introdução

O vírus Zika foi inicialmente descoberto na África Oriental na década de 1950 e permaneceu infectando na África e no Sudeste Asiático. Em 2007 surge a atenção global por ocasião da ocorrência de um surto na Micronésia e na década seguinte, na ilha de Yap, na Polinésia Francesa. Posteriormente, o vírus se propagou amplamente em outras ilhas do pacífico e surgiu como epidemia generalizada na América Latina. Em 2015, o vírus chega ao Brasil por indivíduos infectados em outros países, que serviram como reservatórios para transmissão pelo mosquito *Aedes aegypti* e/ou pela atividade sexual do viajante infectado^{1,2}.

Com a chegada do vírus Zika, no Brasil, estudos registraram a observação de que mães com relatos de doença exantemática, durante a gestação, estavam gestando fetos e parindo bebês com microcefalia³⁻⁵. A partir dessas observações em 2015, a infecção congênita passou a ser amplamente reconhecida. Nesses estudos, a microcefalia foi definida como o perímetro cefálico menor que dois ou mais desvios-padrão do que a referência para o sexo, idade ou tempo de gestação, de acordo o Ministério da Saúde brasileiro⁶.

Paralelamente a esses dados, ainda em 2015, identificou-se o vírus no líquido amniótico de duas crianças da Paraíba que na ultrassonografia fetal apresentavam microcefalia⁷. Frente ao número de casos suspeitos de microcefalia pelo vírus Zika, o Ministério da Saúde (MS) brasileiro, através do Instituto Evandro Chagas fez onexo causal do vírus Zika ao detectar no cérebro e em outras regiões de um recém-nascido que evoluiu a óbito logo após o nascimento⁴. Posteriormente esses resultados foram reforçados em 11 crianças que nasceram com microcefalia e foi detectada a presença de anticorpos para o vírus Zika³. Estabeleceu-se assim, a relação entre o aumento da ocorrência de microcefalia de recém-nascidos e a infecção das mães pelo Zika vírus durante a gestação⁶.

Em informe epidemiológico de 2016, o MS brasileiro reportou a confirmação de 2.366 casos de microcefalia e/ou alterações do Sistema Nervoso Central relacionado à infecção congênita pelo Zika vírus de novembro de 2015 a dezembro de 2016. Desses, a região nordeste apresentou o maior percentual (76,24%) e a região sul com a menor proporção de 1,14%. Os três estados brasileiros com maior número de casos foram da região nordeste do país: Bahia (18,30%) Pernambuco (17,24%); e Paraíba (8,07%)⁸.

Com o aumento anormal do número de casos de recém-nascidos com microcefalia, passou-

se a observar que o Zika vírus está associado a vários defeitos congênitos, além da microcefalia, denominando-se de Síndrome Congênita pelo Zika vírus⁹.

As associações identificadas nessa evolução da Síndrome Congênita pelo Zika vírus sugerem que existe uma rede de interrelações entre vários conceitos com o vírus Zika, a transmissão na gestação, a microcefalia, as alterações do CNS, o contexto, e os efeitos da infecção em recém-nascidos. São interrelações que se encontra em fase de investigação nos diferentes ramos da ciência da saúde. Essa construção teórica poderá surgir a partir do esclarecimento dos conceitos e de suas associações, conforme progrida o estudo deste fenômeno. Uma vez que, os conceitos são essenciais para construção do conhecimento, pois um conceito designa ideias semelhantes para diferentes pessoas e expressam por meio de seu significado o que ocorre na realidade¹⁰.

Tais considerações são importantes para os profissionais da Estratégia de Saúde da Família haja vista o papel que exercem na prevenção e promoção de saúde de mulheres gestantes e de recém-nascidos. Para, além disso, no contexto atual de grandes consequências da infecção pelo vírus Zika na gestação, os profissionais de saúde precisam estar atentos e vigilantes aos dados clínicos que podem ser utilizados para rastreamento dos casos suspeitos da síndrome congênita e detecção precoce desses casos.

Para isso, torna-se imperativo esclarecer o conceito Síndrome congênita pelo Zika vírus para que assim ele possa ser amplamente utilizado pelas disciplinas da saúde, e outros defeitos congênitos, além da microcefalia, possam ser identificados como relacionados a infecção por esse vírus, pois acredita-se que os conceitos modificam-se continuamente por meio das observações apreendidas e refletidas na prática dos profissionais de saúde.

Com isso, o estudo apresenta as seguintes questões norteadoras: qual o conceito de Síndrome congênita pelo Zika vírus? Quais as características que possam auxiliar na identificação da Síndrome congênita pelo Zika vírus? Diante do exposto, o estudo tem por objetivo analisar o conceito de Síndrome Congênita pelo Zika Vírus.

Método

O método utilizado no desenvolvimento desse estudo foi o de análise conceitual de Walker e Avant que consiste em oito passos com possibili-

dade de ocorrer simultaneamente. Optou-se pela utilização desse método, haja vista, os conceitos serem ideias ou construção mental elaborada acerca de um fenômeno, podendo ser empírico ou abstrato, permitindo que os indivíduos descrevam situações e se comuniquem efetivamente. Por isso precisa ser analisado tendo em vista ser mutável e nunca finalizado¹¹.

A análise do conceito em estudo seguiu os seguintes passos: seleção do conceito Síndrome congênita pelo Zika vírus; determinação do objetivo de clarificar o conceito impreciso utilizado na prática profissional; identificação dos possíveis usos do conceito através de busca na literatura para identificar como o conceito em questão está sendo aplicado; determinação dos atributos, ou seja, palavras ou expressões que aparecem repetidamente na literatura que mostram a essência do conceito; construção de um caso modelo que exemplifique o uso do conceito Síndrome congênita pelo Zika vírus; identificação de antecedentes e consequentes do conceito.

Para operacionalizar a análise de conceito foi realizada uma revisão sistemática, seguindo as recomendações da declaração PRISMA (*Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses*). Assim, foram desenvolvidas as seguintes etapas: identificação da questão de pesquisa, busca na literatura, avaliação dos dados, análise dos resultados e apresentação da revisão¹².

As questões de pesquisa foram as que se segue: Qual o conceito de Síndrome congênita pelo Zika vírus? Quais as características que possam auxiliar na identificação da Síndrome congênita pelo Zika vírus?

A busca foi realizada durante os meses de dezembro de 2016 e janeiro de 2017, através dos cruzamentos e descritores do MeSH e DeCS: (1) Anormalidades Congênicas *and* Microcefalia *and* Infecção pelo Zika vírus; (2) Microcefalia *and* Infecção pelo Zika vírus; (3) Anormalidades Congênicas *and* Infecção pelo Zika vírus.

Como critérios de inclusão utilizados foram: artigos completos; manuais da Organização Mundial de Saúde (OMS) e manuais do Ministério da Saúde (MS) brasileiro sobre a temática, sem restrições de idioma. Por tratar-se de um estudo que visa apreender definições e conceitos sobre o fenômeno estudado, admitiu-se a inclusão dos manuais da OMS e manuais do MS brasileiro. Os critérios de exclusão foram: publicações que não estão disponíveis na íntegra e os artigos que se repetiram na coleta de dados só foram contabilizados uma vez.

Após leitura de títulos e resumos, e aplicados os critérios de inclusão e exclusão foram arma-

zenados no computador 279 estudos científicos. Posteriormente a leitura na íntegra, 55 manuscritos foram incluídos para comporem a amostra final desse estudo conforme se observa na Figura 1. Para extração desses dados utilizou-se um formulário padronizado para extrair as informações relevantes para esse trabalho.

Os manuscritos selecionados foram analisados segundo o método de análise de conceito proposto por Walker e Avant. Para tanto, foram identificados e extraídos os atributos, antecedentes, consequentes do conceito Síndrome Congênita pelo Zika vírus. Esses dados foram sintetizados em quadros e posteriormente agrupados em forma de diagramas. Além disso, ocorreu identificação dos possíveis usos de conceito e construção de três casos modelos fictícios que demonstram situações clínicas possível de ser encontrado em crianças com essa síndrome.

Resultados

Dentre os 34 manuscritos selecionados, 4 (11,8%) se trataram de protocolos publicados pelo Ministério da Saúde, 2 (5,9%) eram guias disponibilizados pela Organização Mundial da Saúde (OMS) e 28 (82,3%) eram artigos. Do total, 82,3% foram publicados em inglês e 17,7% em português. Por se tratar de uma temática recente, 100% foram publicados entre 2015 e em 2016.

Para disposição dos resultados que seguem utilizou-se como base o que Walker e Avant¹¹ propõem como possíveis usos do conceito, os atributos, antecedentes, consequentes e três casos modelos.

Na análise foram identificadas três características essenciais ou atributos desse conceito, calcificação intracraniana^{5,13-22}, ventriculomegalia^{5,14-19,22}, volume cerebral diminuído^{13,14,22-24}, que são encontradas em todas as crianças com essa síndrome. Além disso, pode-se observar em ressonâncias de crianças com essa síndrome, as seguintes alterações neurológicas: malformações corticais graves^{5,17}, hipoplasia de tronco e/ou cerebelo^{5,17,19,23}, hipodensidade anormal da substância branca^{5,17}, alargamento dos espaços extra-axiais do LCR¹⁹, disgenesia do corpo caloso¹⁹, agenesia do *cavum septum pellucidum*¹⁹, lisencefalia^{15,18,23}.

Como características necessárias para que ocorra essa malformação congênita, ou seja, nos antecedentes identificou-se a transmissão transplacentária do Zika vírus de mãe infectada pela picada do mosquito *Aedes SSP* ou por via sexual. Ademais foram encontrados 23 consequentes

que são os sinais e sintomas clínicos relacionados ao conceito investigado, apontados na Figura 2.

A partir da identificação dos atributos, ante-

cedentes e consequentes supracitados, foi possível elaborar três modelos típicos da apresentação clínica, que representam o conceito investigado.

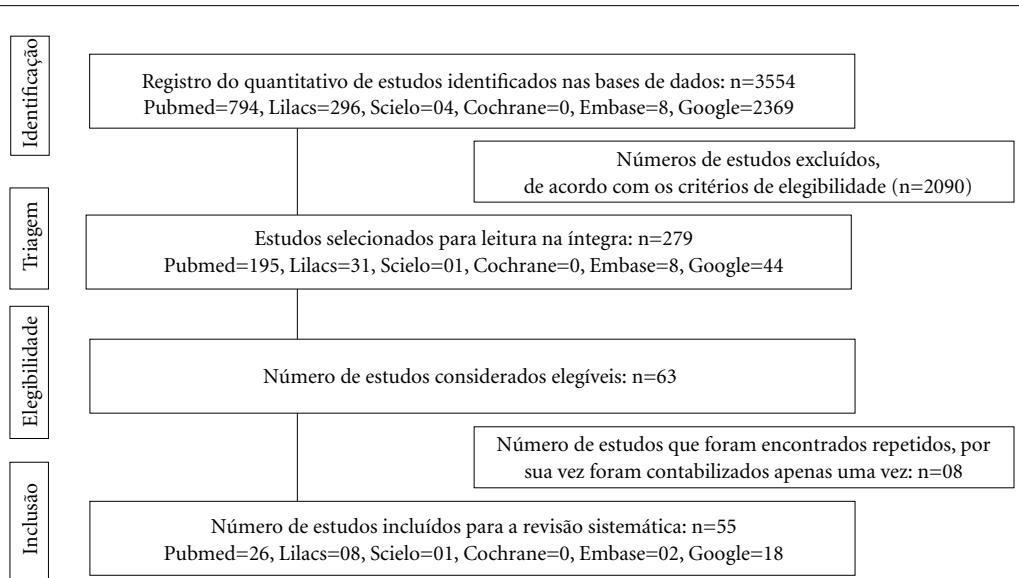


Figura 1. Fluxograma do processo de seleção dos estudos.

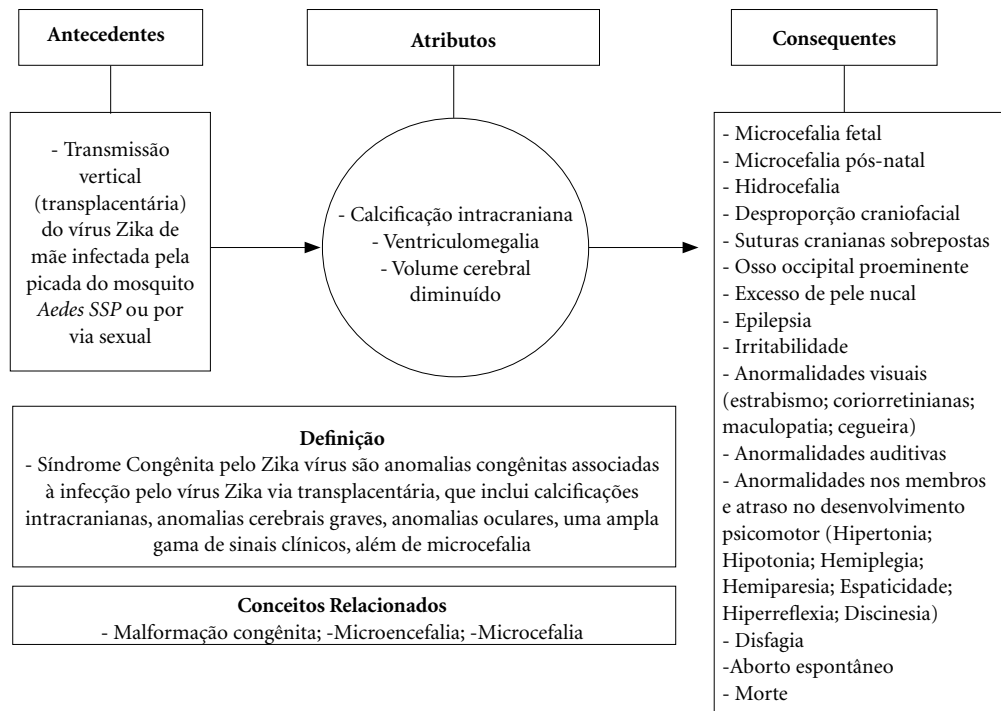


Figura 2. Estrutura conceitual de Síndrome Congênita pelo Zika Vírus.

Modelo de apresentação clínica 1 – Mãe infectada pelo vírus Zika durante a gestação e bebê com microcefalia ao nascer

Criança MDF, do sexo feminino, ao nascer com 39 semanas de gestação apresentou 30 cm de perímetro cefálico, desproporção craniofacial, excesso de pele nugal, irritabilidade, espasticidade, discinesia, convulsão, disfagia. A mãe referiu ter apresentando, com 3 meses de gestação, manchas vermelhas pelo corpo e prurido, com sorologia positiva para infecção do vírus Zika. Ao resultado do exame de neuroimagem, apresentava calcificação intracraniana, ventriculomegalia, volume cerebral diminuído.

Modelo de apresentação clínica 2 – Mãe infectada pelo vírus Zika durante a gestação e bebê com perímetro cefálico normal ao nascer

Criança AMS, do sexo feminino, ao nascer com 38 semanas de gestação apresentou 32,5 cm de perímetro cefálico, mesmo a mãe referindo ter apresentando, com 5 meses de gestação, manchas vermelhas pelo corpo e prurido, com sorologia positiva para infecção do vírus Zika. Aos 2 meses de idade a criança, durante a segunda consulta de crescimento e desenvolvimento infantil, com a enfermeira, apresentava 33 cm de perímetro cefálico. Daí foi solicitado pelo médico uma tomografia do cérebro a qual se fechou diagnóstico de microcefalia pós-natal, pois no resultado do exame de neuroimagem a criança apresentava calcificação intracraniana, ventriculomegalia, volume cerebral diminuído. Nas consultas de enfermagem subsequentes a criança passou a apresentar anormalidades no seu desenvolvimento, tais como, aos quatro meses ele não rolava, não se esforçava para sentar, e no quinto mês ele convulsionou pela primeira vez.

Modelo de apresentação clínica 3 – Mãe assintomática com infecção do vírus Zika e bebê com microcefalia ao nascer

Gestante RMS, com 25 anos, realizou ultrassonografia obstétrica com 30 semanas de gestação e foi diagnosticada com microcefalia fetal. A mesma nega manchas vermelhas pelo corpo, febre, conjuntivite e prurido durante a gestação. No entanto, seu marido apresentou esses sintomas quando estava com 4 meses de gestação. Além disso, confirma relação sexual durante esse período sem uso de camisinha. Ao realizar so-

rologia: a mãe recebe diagnóstico positivo para infecção do vírus Zika. Ao nascer, a criança teve como resultado do exame de neuroimagem: calcificação intracraniana, ventriculomegalia, volume cerebral diminuído. E ao exame físico: desproporção craniofacial, excesso de pele nugal, irritabilidade, espasticidade, discinesia, convulsão, disfagia, anormalidades auditivas, visuais e atraso no desenvolvimento neuropsicomotor.

Discussão

O vírus Zika infecta uma população de células cerebrais em desenvolvimento, incluindo células humanas progenitoras neuronais específicas de prosencéfalo embrionárias, neuroesferas e organoides cerebrais, causando assim maior morte celular, desregulação do ciclo celular e, em última instância, redução do crescimento celular. Com isso, observa-se nas neuroimagens de criança com essa síndrome a calcificação intracraniana, ventriculomegalia e diminuição do volume cerebral²⁵.

A determinação dos atributos representa a essência do conceito Síndrome Congênita pelo Zika Vírus, pois a calcificação intracraniana, ventriculomegalia e volume cerebral diminuído constituem características comuns a todas as crianças que expressam esse conceito^{23,25}.

Para que essa síndrome desenvolva faz-se necessário que ocorram os antecedentes: transmissão via transplacentária de mãe infectada pela picada do mosquito *Aedes SSP* ou por via sexual. Contudo, mesmo o vírus Zika tendo se espalhado por todo o mundo, ocorreu alta predominância de crianças com microcefalia na região nordeste do Brasil, assim encontra-se em investigação possível agrupamento com fatores ambientais, socioeconômicos ou biológicos, pois se acredita que algo mais do que o vírus está causando a Síndrome Congênita pelo Zika Vírus²⁶.

No entanto, a epidemiologia e as evidências científicas têm apoiado a associação entre infecção do vírus Zika e a microcefalia fetal pela detecção de RNA do vírus Zika na placenta, líquido amniótico e cérebro de fetos com microcefalia^{7,27,28}, pois os critérios padrões de Koch para provar causalidades são difíceis de se aplicar para essas manifestações porque exige isolamento do organismo causador, a reinfeção de uma pessoa susceptível em que a doença característica se desenvolva e em seguida o isolamento repetido do organismo²⁹.

Quanto às conseqüências dessa síndrome resultam um conjunto de sinais e sintomas além

da microcefalia fetal ou pós-natal, como por exemplo, atraso no desenvolvimento neuropsicomotor, anormalidades auditivas e visuais, desproporção craniofacial, suturas cranianas sobrepostas, osso occipital proeminente, excesso de pele nugal, epilepsia, irritabilidade, discinesia, hipertonia, hipotonia, hemiplegia, hemiparesia, espasticidade, hiperreflexia^{14-16,22}.

Assim, o vírus Zika causa também outras alterações congênicas e não apenas a microcefalia, ou seja, a microcefalia é considerada um sinal da Síndrome Congênita pelo Zika Vírus que pode ou não estar presente. Portanto, na ausência de microcefalia no nascimento não exclui a infecção congênita do vírus Zika ou anormalidades cerebrais, neuropsicomotora, auditiva, visual, relacionado ao vírus Zika^{13,14,18,22}.

Além de nessa síndrome existir casos definitivos ou prováveis com valores normais de circunferência cefálica também há casos de mães infectadas com o vírus Zika de forma assintomática que não relatam erupção cutânea. Dessa forma, os critérios de triagem devem ser revisados para detectar todos os recém-nascidos afetados, ou seja, deve-se rastrear além de gravidez com erupção cutânea, anormalidade fetal do Sistema Nervoso Central (SNC) na ultrassonografia durante o pré-natal, como também, microcefalia pós-natal ou outra malformação do SNC que seja sugestiva de infecção congênita. Nesses casos, a neuroimagem precoce pode identificar anormalidades cerebrais relacionadas à infecção congênita de Zika até mesmo nas crianças com perímetro cefálico normal²².

Além disso, estudos apontam as características clínicas dos recém-nascidos com essa síndrome: as calcificações intracranianas e outras anormalidades neurológicas^{13,30,31} diferentes dos que resultam de anomalias congênicas por toxoplasmose, sífilis, varicela-zoster, parvovírus B19, rubéola, citomegalovírus e herpes. Além dessas calcificações, a neuroimagem identificou características distintas, tais como, malformações corticais graves, ventriculomegalia, hipoplasia cerebelar e hipodensidade anormal da substância branca^{9,30-33}.

Diante do exposto, os profissionais de saúde podem encontrar crianças com quadros clínicos semelhantes aos apresentados nos três casos modelo com mãe infectada pelo vírus Zika durante a gestação e o bebê com microcefalia ao nascer; mãe infectada pelo vírus Zika durante a gestação e bebê com perímetro cefálico normal ao nascer; mãe assintomática para infecção do vírus Zika e bebê com microcefalia ao nascer.

Assim, conforme foi discorrido ao longo desse estudo, essas crianças podem apresentar retardo no desenvolvimento cognitivo, motor e fala, problemas na visão e audição, epilepsia, paralisia cerebral. Com isso, não há tratamento específico para a Síndrome Congênita pelo Zika vírus. A assistência deve ser voltada para o desenvolvimento da criança de acordo com suas complicações sejam elas neurológicas, motoras, auditiva, ocular³⁴.

Essas situações demandam o acompanhamento multiprofissional abrangente do crescimento e desenvolvimento de crianças expostas ao vírus Zika, desde a gestação. Nesse contexto, no Brasil, os enfermeiros da Estratégia de Saúde da Família devem realizar consultas de enfermagem desde o pré-natal, nascimento, puerpério e puericultura de acordo com as necessidades da tríade: mãe, família, bebê.

Com esse estudo tem se percebido que o conceito de Síndrome Congênita pelo Zika vírus encontra-se em processo de construção pela comunidade científica e vem sendo disseminado por pesquisadores. No entanto, é importante que os profissionais de saúde e a população ampliem seu olhar para além do termo microcefalia.

Como limitações desse estudo têm-se o fato de algumas características do conceito manterem-se implícitas e com isso o risco de passar despercebido pelo pesquisador. Além disso, não foi possível verificar uma fase de análise de conceito proposta por Walker e Avant¹¹: referenciais empíricos.

Conclusão

A criança pode apresentar Síndrome Congênita pelo Zika Vírus com ou sem microcefalia ao nascer, pois o que determinará a presença do conjunto de sinais e sintomas pela infecção congênita do vírus Zika é a calcificação intracraniana, ventriculomegalia e volume cerebral diminuído. Dessa forma, a microcefalia é tida como um sinal da síndrome e não como um elemento determinante dessa anomalia congênita em que as crianças podem apresentar alterações neurológicas, motoras, auditivas e oculares.

Contudo, os antecedentes ainda continuam em investigação, pois se acredita que existem outros fatores além da transmissão vertical que condicione a manifestação dessa síndrome. Além disso, faz-se necessário que os profissionais de saúde e a população ampliem seu olhar para além do termo microcefalia, para acompanhar

o processo de construção do conceito Síndrome Congênita pelo Zika vírus.

Assim, sugerem-se novos estudos que venham clarificar esse conceito cada vez mais, pois

é sabido que os conceitos não são estáticos, ou seja, passam por evoluções ao longo das descobertas científicas e da comunicação.

Colaboradores

GA Teixeira teve a ideia do estudo, realizou a busca para coleta de dados e a escrita do manuscrito. DNA Dantas, GAFL Carvalho e AN Silva realizaram a busca para coleta de dados e a escrita do manuscrito. ALB Carvalho realizou a avaliação do manuscrito. BC Enders realizou a escrita e avaliação do manuscrito.

Referências

1. Wong SS, Poon RW, Wong SC. Zika virus infection—the next wave after dengue? *J Formos Med Assoc* 2016; 115(4):226-242.
2. Basu R, Tumban E. Virus on a Spreading Spree: what we now know that was unknown in the 1950's. *Virology J* 2016; 13(165):1-9.
3. Melo ASO, Malinger G, Ximenes R, Szejnfeld PO, Sampaio SA, Bispo de Filippis M. Zika virus intrauterine infection causes fetal brain abnormality and microcephaly: tip of the iceberg? *Ultrasound Obstet Gynecol* 2016; 4(7):6-7.
4. Kindhauser MK, Allen T, Frank V, Santhana RS, Dye C. Zika: the origin and spread of a mosquito-borne virus. *Bull World Health Organ* 2016; 94(9):675-686.
5. França GVA, Schuler-Faccini L, Oliveira WK, Henriques CMP, Carmo EH, Pedi VD, Nunes ML, Castro MC, Serruya S, Silveira MF, Barros FC, Victora CG. Congenital Zika virus syndrome in Brazil: a case series of the first 1501 live births with complete investigation. *Lancet* 2016; 388:891-897.
6. Brasil. Ministério da Saúde (MS). *Protocolo de atendimento: mulheres em idade fértil, gestantes, puérperas e bebês com microcefalia*. Brasília: MS; 2015.
7. Calvet G, Aguiar RS, Melo ASO, Sampaio SA, Filippis I, Fabri A, Araujo ESA, Sequeira PC, Mendonça MCL, Oliveira L, Tschoeke DA, Schrago CG, Thompson FL, Brasil P, Santos FB, Nogueira RMR, Tanuri A, Filippis AMB. Detection and sequencing of Zika virus from amniotic fluid of fetuses with microcephaly in Brazil: a case study. *Lancet Infect Dis* 2016; 16(6):653-660.
8. Brasil. Ministério da Saúde (MS). Sala de Apoio à Gestão Estratégica. *Situação de saúde. Microcefalia e Zika. Boletim Microcefalia. Informe Epidemiológico nº 57/2016* [página na Internet]. Brasília: MS; 2016. Disponível em: http://combateaedes.saude.gov.br/images/pdf/Informe-Epidemiologico-n57-SE52_2016-09jan2017.pdf
9. Gulland A. Zika virus may be linked to several birth defects, expert warns. *BMJ* 2016; 352:i1322.
10. Mota DDCF, Cruz DALM, Pimenta CAM. Fadiga: uma análise de conceito. *Acta Paul Eferm* 2005; 18(3):285-293.
11. Walker L, Avant KC. Concept analysis. In: Walker L, Avant KC. *Strategies for theory construction in nursing*. California: Appleton & Lange; 2011. p. 63-84.
12. Juni P, Egger M. PRISMAtic reporting of systematic reviews and meta-analyses. *Lancet* 2009; 374(9697):1221-1223.

13. Oliveira DB, Almeida FJ, Durigon EL, Mendes ÉA, Braconi CT, Marchetti I, Andreata-Santos R, Cunha MP, Alves RP, Pereira LR, Melo SR, Neto DF, Mesquita FS, Araujo DB, Favoretto SR, Sáfadi MA, Ferreira LC, Zanotto PM, Botosso VF, Berezin EN. Prolonged Shedding of Zika Virus Associated with Congenital Infection. *N Engl J Med* 2016; 375(12):1202-1204.
14. van der Linden V, Pessoa A, Dobyns W, Barkovich AJ, Júnior HV, Filho EL, Ribeiro EM, Leal MC, Coimbra PP, Aragão MF, Verçosa I, Ventura C, Ramos RC, Cruz DD, Cordeiro MT, Mota VM, Dott M, Hillard C, Moore CA. Description of 13 Infants Born During October 2015 – January 2016 With Congenital Zika Virus Infection Without Microcephaly at Birth — Brazil. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2016; 65(47):1343-1348.
15. Miranda-Filho DB, Martelli CM, Ximenes RA, Araújo TV, Rocha MA, Ramos RC, Dhália R, França RF, Marques Júnior ET, Rodrigues LC. Initial Description of the Presumed Congenital Zika Syndrome. *Am J Public Health* 2016; 106(4):598-600.
16. Russell K, Oliver SE, Lewis L, Barfield WD, Cragan J, Meaney-Delman D, Staples JE, Fischer M, Peacock G, Oduyebo T, Petersen EE, Zaki S, Moore CA, Rasmussen SA. Update: Interim Guidance for the Evaluation and Management of Infants with Possible Congenital Zika Virus Infection - United States. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2016; 65(33):870-878.
17. Silva AAM, Ganz JS, Sousa PD, Doriqui MJ, Ribeiro MR, Branco MD, Queiroz RC, Pacheco MJ, Costa FRV, Silva FS, Simões VM, Pacheco MA, Lamy-Filho F, Lamy ZC, Brito EAMTS. Early Growth and Neurologic Outcomes of Infants with Probable Congenital Zika Virus Syndrome. *Emerg Infect Dis* 2016; 22(1):1953-1956.
18. Ventura CV, Maia M, Dias N, Ventura LO, Belfort Junior R. Zika: neurological and ocular findings in infant without microcephaly. *Lancet* 2016, 387(10037):2502.
19. Zare Mehrjardi M, Keshavarz E, Poretti A, Hazin AN. Neuroimaging findings of Zika virus infection: a review article. *Jpn J Radiol* 2016, 34(12):765-770.
20. Sarno M, Sacramento GA, Khouri R, Rosário MS, Costa F, Archanjo G, Santos LA, Nery N Jr, Vasilakis N, Ko AI, Almeida AR. Zika Virus Infection and Stillbirths: A Case of Hydrops Fetalis, Hydranencephaly and Fetal Demise. *Plos Negl Trop Dis* 2016; 10(2):e0004517.
21. Staples JE, Dziuban EJ, Fischer M, Cragan JD, Rasmussen SA, Cannon MJ, Frey MT, Renquist CM, Lanciotti RS, Muñoz JL, Powers AM, Honein MA, Moore CA. Interim Guidelines for the Evaluation and Testing of Infants with Possible Congenital Zika Virus Infection - United States, 2016. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2016; 65(3):63-67.
22. Oliveira-Szejnfeld OS, Levine D, Melo AS, Amorim MM, Batista AG, Chimelli L, Tanuri A, Aguiar RS, Malinger G, Ximenes R, Robertson R, Szejnfeld J, Tovar-Moll F. Congenital Brain Abnormalities and Zika Virus: What the Radiologist Can Expect to See Prenatally and Postnatally. *Radiology* 2016; 281(1):203-218.
23. Melo AS, Aguiar RS, Amorim MM, Arruda MB, Melo FO, Ribeiro ST, Batista AG, Ferreira T, Santos MP, Sampaio VV, Moura SR, Rabello LP, Gonzaga CE, Malinger G, Ximenes R, Oliveira-Szejnfeld PS, Tovar-Moll F, Chimelli L, Silveira PP, Delvechio R, Higa L, Campanati L, Nogueira RM, Filippis AM, Szejnfeld J, Voloch CM, Ferreira Junior OC, Brindeiro RM, Tanuri A. Congenital Zika Virus Infection Beyond Neonatal Microcephaly *JAMA Neurology* 2016; 73(12):1407-1416.
24. Vogel G. Infectious disease. Experts fear Zika's effects may be even worse than thought. *Science* 2016; 352(6292):1375-1376.
25. Basu R, Tumban E. Virus on a Spreading Spree: what we now know that was unknown in the 1950's. *Virology Journal* 2016; 13(165):1-9.
26. Butler D. Brazil asks whether Zika acts alone to cause birth defects. *Nature* 2016; 535(7613):475-476.
27. Driggers RW, Ho CY, Korhonen EM, Kuivanen S, Jääskeläinen AJ, Smura T, Rosenberg A, Hill DA, DeBiasi RL, Vezina G, Timofeev J, Rodriguez FJ, Levanov L, Razak J, Iyengar P, Hennenfent A, Kennedy R, Lanciotti R, du Plessis A, Vapalahti O. Zika virus infection with prolonged maternal viremia and fetal brain abnormalities. *N Engl J Med* 2016; 374(22):2142-2151.
28. Mlakar J, Korva M, Tul N, Popović M, Poljšak-Prijatelj M, Mraz J, Kolenc M, Resman Rus K, Vesnaver Vipotnik T, Fabjan Vodusek V, Vizjak A, Pižem J, Petrovec M, Avšič Županc T. Zika virus associated with microcephaly. *N Engl J Med* 2016; 374(10):951-958.
29. Koch R. *Über bakteriologische Forschung Verhandlung des X Internationalen Medicinischen Congresses*. Berlin, 1890 August 35. Hirschwald, Berlin.
30. Schuler-Faccini L, Ribeiro EM, Feitosa IM, Horovitz DD, Cavalcanti DP, Pessoa A, Doriqui MJ, Neri JJ, Pina Neto JM, Wanderley HY, Cernach M, El-Husny AS, Pone MV, Seroo CL, Sanseverino MT, Brazilian Medical Genetics Society –Zika Embryopathy Task Force. Possible association between Zika virus infection and microcephaly - Brazil, 2015. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2016; 65(3):59-62.
31. Aragao MFV, van der Linden V, Brainer-Lima AM, Coeli RR, Rocha MA, Silva PS, Carvalho MDCG, van der Linden A, Holanda AC, Valença MM. 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.
32. Martelli CMT, Microcephaly Epidemic Research Group. Microcephaly in infants, Pernambuco State, Brazil, 2015. *Emerg Infect Dis* 2016; 22(6):1090-1093.
33. Hazin AN, Poretti A, Cruz DDCS, Tenorio M, van der Linden A, Pena LJ, Brito C, Gil LH, Miranda-Filho DB, Marques ET, Turchi Martelli CM, Alves JG, Huisman TA, Microcephaly Epidemic Research Group. Computed tomographic findings in microcephaly associated with Zika virus. *N Engl J Med* 2016; 374(22):2193-2195.
34. Brasil. Ministério da Saúde (MS). Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. *Protocolo de vigilância e resposta à ocorrência de microcefalia relacionada à infecção pelo vírus Zika*. Brasília: MS; 2015.

Artigo apresentado em 03/07/2017

Aprovado em 29/06/2018

Versão final apresentada em 01/07/2018