

Malformações congênitas causadas por vírus

Congenital malformations caused by viruses

Malformaciones congénitas causadas por virus

Recebido: 21/03/2021 | Revisado: 01/04/2021 | Aceito: 06/04/2021 | Publicado: 17/04/2021

Victoria Gabriele Vieira Machado

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8271-9785>

Faculdade Santa Maria, Brasil

E-mail: victoriagvmachado@outlook.com.br

Pedro Henrique de Aquino Dantas

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4930-1114>

Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública, Brasil

E-mail: pedrodantas20.2@bahiana.edu.br

Romeryto Coelho Pinto de Almeida

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5306-2131>

Faculdade Santa Maria, Brasil

E-mail: romeryto.almeida@gmail.com

Joilton Aureliano de Lima Filho

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9432-1814>

Faculdade Santa Maria, Brasil

E-mail: joiltonfilho_mengao@hotmail.com

Itallo Marcelino da Silva

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7300-8650>

Faculdade Santa Maria, Brasil

E-mail: itallo.contato23@gmail.com

Rafael Barbosa de Moura

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8874-5995>

Universidade Federal do Cariri, Brasil

E-mail: rafael.b.moura@hotmail.com

Vanessa Erika Abrantes Coutinho

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5473-972X>

Faculdade Santa Maria, Brasil

E-mail: vanessaerika.bio@gmail.com

Resumo

O artigo tem como objetivo a análise das anomalias congênitas causadas por vírus, com enfoque específico para os vírus da Zika (Zikavirus), da rubéola (Rubivirus), para o HIV (Vírus da Imunodeficiência Humana) e para o citomegalovírus. O método utilizado foi uma revisão qualitativa de artigos científicos, realizada por meio de uma busca eletrônica na base de dados do Pubmed e Scielo por: índice, título, combinações das palavras-chave em língua inglesa, tais como “*malformations, virus, congenital malformation, prevalence and incidence, zikavirus, cytomegalovirus*”. Os resultados demonstram a prevalência desses quatro agentes infecciosos na gênese das principais malformações congênitas conhecidas atualmente. Conclui-se, portanto, a necessidade de conhecer a fundo tais doenças e suas manifestações para, respaldando-se em tais conhecimentos, efetivar as condutas médicas corretas.

Palavras-chave: Anomalias congênitas; Vírus; Zika vírus; Rubéola; HIV; Citomegalovírus.

Abstract

The article aims to analyze congenital anomalies caused by viruses, with a specific focus on Zika viruses (Zikavirus), rubella virus (Rubivirus), HIV (Human Immunodeficiency Virus) and cytomegalovirus. The method used was a qualitative review of scientific articles, performed by means of an electronic search in the database of published articles and scielo for: index, title, using the keywords in English: malformations, viruses, congenital malformation, prevalence and incidence, zika virus, cytomegalovirus. The results demonstrate the prevalence of four infectious agents in the genesis of the main congenital malformations today. Therefore, we conclude the need to know these diseases and their manifestations in depth in order to, based on such knowledge, implement them as correct medical procedures.

Keywords: Congenital abnormalities; Vírus; Zika virus; Rubella; HIV; Cytomegalovirus.

Resumen

El artículo tiene como objetivo analizar las anomalías congénitas causadas por virus, con un enfoque específico em los virus del Zika (Zikavirus), el virus de la rubéola (Rubivirus), el VIH (vírus de la inmunodeficiencia humana) y El

citomegalovirus. El método utilizado fue una revisión cualitativa de artículos científicos, realizada mediante una búsqueda electrónica em la base de datos de pubmed y scielo por: índice, título, utilizando combinaciones de palabras clave em inglés: malformaciones, virus, malformaciones congénitas, prevalencia e incidencia, vírus Zika, citomegalovirus. Los resultados demuestran la prevalencia de estos cuatro agentes infecciosos em la génesis de las principales malformaciones congénitas conocidas em la actualidad. Por tanto, se concluye la necesidad de conoceren profundidad estas enfermedades y sus manifestaciones para, a partir de dicho conocimiento, implementarlas como procedimientos médicos correctos.

Palabras clave: Anomalias congénitas; Virus; Virus Zika; Rubéola; VIH; Citomegalovirus.

1. Introdução

O desenvolvimento humano inicia-se a partir da fecundação de um ócito por um espermatozoide. No período pré-parto, que se subdivide em outros dois períodos (fetal e embrionário), ocorrem diversos eventos que atuam diretamente na formação do conceito. Esses eventos são mediados e coordenados não só por fatores genéticos e biomoleculares, mas também pelas condições de desenvolvimento às quais a gestante e o feto são submetidos. Por essas condições, deve-se entender o uso de medicamentos, o histórico etilista, o uso de drogas, submissão a ambientes e situações violentas e, principalmente, o contato com doenças infectocontagiosas (Moore, Persaud & Torchia, 2016). Todos esses fatores são conhecidos como agentes teratogênicos ou teratógenos, uma vez que induzem anomalias congênitas ou aumentam sua incidência.

De acordo com Mendes e colaboradores (2018), define-se por anomalia congênita (AC) toda alteração funcional ou estrutural do desenvolvimento fetal. Retomando os pontos anteriormente citados, os estudos acerca da gênese de anomalias congênitas diversas vêm crescendo e tornando o cenário cada vez mais esclarecedor, detalhado e, principalmente, multifacetado. Torna-se cada vez mais perceptível o link entre o surgimento (ou a perpetuação) de doenças não fetais e as doenças congênitas. A exemplo disso, temos o atual conhecimento de que o aumento das doenças cardíacas em gestantes ocasiona a necessidade do uso de medicamentos controladores que, por sua vez, geram no conceito um crescimento do risco fetal (Halpern et al., 2019).

Subsequente, é pertinente pontuar que malformações são exemplos de anomalias congênitas, e que também podem estar associadas a doenças previamente adquiridas pela mulher durante o período gestacional, como as viroses. Nesse aspecto, é notável na maioria dos estudos relacionados às malformações, a prevalência dos vírus da Zika, rubéola, HIV e do citomegalovírus e, dessa forma, percebe-se a inegável importância de colocar em pauta tais doenças, correlacionando-as com a gravidez e o com o feto, para que sejam estabelecidas as relações entre o surgimento dessas anomalias congênitas, e o inevitável no desenvolvimento e na vida. Como exemplo disso, temos o caso do Zika vírus, que teve a importância de seu estudo evidenciada devido à coincidência dos casos da doença e o aumento vertiginoso de casos de microcefalia. Portanto, compreender o que são anomalias congênitas, suas principais causas e seus desdobramentos, bem como identificar as principais viroses responsáveis pelas malformações, entendendo seus efeitos no conceito, tanto durante o período pré-natal quanto após o nascimento, tornam-se objetivos essenciais para o presente estudo (Furtado et al, 2019).

2. Metodologia

Trata-se de uma revisão sistemática de caráter qualitativo. Segundo os conceitos de Pereira et al. (2018), emprega-se a ideia da importante interpretação dos dados e conceitos por parte dos autores.

A pesquisa bibliográfica foi realizada por meio da busca eletrônica nas bases de dados PubMed e SciELO por índice, por título e usando combinações das seguintes palavras-chave: *malformations, virus, congenital malformation, prevalenceandincidence, zikavirus, cytomegalovirus, Corona virus*. Foram selecionados artigos dos últimos cinco anos, de 2015 a 2020, sendo utilizados os seguintes critérios de inclusão: artigos que apresentassem sintomas e malformações congênitas causadas diretamente por vírus, podendo ser relatos de caso ou pesquisa realizada com células de pacientes que

apresentavam alguma deformidade congênita. Foram excluídos artigos de revisão ou que não apresentassem informações sobre anomalias congênitas causadas por vírus ou que estivessem fora do intervalo de tempo determinado. Para auxiliar a busca, foi utilizado o operador booleano AND. Apenas artigos com textos integrais disponíveis gratuitamente foram selecionados. O resultado dos artigos encontrados pode ser visto na Tabela 1.

3. Resultados

A Tabela 1 mostra os artigos encontrados de acordo com o ano de publicação e divididos por tema de pesquisa.

Tabela 1. Número de artigos encontrados por ano de acordo com os temas pesquisados, em artigos que relacionavam malformações causadas por vírus.

Tipo de vírus	Número de artigos encontrados por ano					
	2014	2015	2016	2017	2018	2019
Zika vírus	1	---	14	21	3	2
Citomegalovírus	---	1	1	4	1	1
HIV	---	5	---	---	2	1
Rubéola	---	3	1	1	---	---

Fonte: Autores.

Observando a Tabela 1, é possível perceber que o maior número de artigos encontrados está entre os anos de 2016 e 2017, principalmente relacionados ao zika vírus, por coincidir com o surto do vírus que aconteceu nessa época (Furtado et al, 2019). Retomando os estudos de Mendes et al. (2018), embora não sejam os únicos, os vírus da rubéola, da imunodeficiência humana (HIV), do Zika e o citomegalovírus são os principais agentes infecciosos associados ao surgimento de defeitos na organogênese fetal. A Tabela 2 abrange alguns dos principais artigos encontrados na pesquisa e utilizados na elaboração deste trabalho, seus objetivos gerais e os principais resultados encontrados. É pertinente esclarecer que esses resultados serão discutidos posteriormente.

Tabela 2. Compilado dos objetivos e resultados obtidos nos principais artigos usados como referência para o estudo.

Artigo utilizado:	Objetivos	Resultados encontrados
Anomalias congênitas e suas principais causas evitáveis: uma revisão. Mendes et al. (2018)	<ul style="list-style-type: none"> Abordar as principais anomalias congênitas, com foco naquelas que podem ser evitadas. 	<ul style="list-style-type: none"> As principais causas das anomalias são os transtornos congênitos perinatais, associados a agentes infecciosos, como o vírus da rubéola, o HIV, o vírus da Zika, o citomegalovírus, o <i>Treponema pallidum</i> e o <i>Toxoplasma gondii</i>.
Pathogenesis of congenital rubella virus infection in human fetuses: viral infection in the ciliary body could play an important role in cataractogenesis Nguyen e Abe (2015).	<ul style="list-style-type: none"> Correlacionar os efeitos da rubéola congênita em fetos recém-nascidos e abortados. 	<ul style="list-style-type: none"> Nos fetos estudados, foi possível encontrar catarata congênita, problemas renais, cardíacos e hepáticos.
A case of congenital rubella- osseous manifestations Annie et al. (2016).	<ul style="list-style-type: none"> Realizar um relato e análise de caso de rubéola congênita com manifestação óssea. 	<ul style="list-style-type: none"> A manifestação óssea encontrada no caso e que se mostrou como a mais comum da Síndrome da Rubéola Congênita foi a doença radiotransparente óssea.
Fetal and neonatal abnormalities due to congenital rubella syndrome: a review of literature Yazigi et al. (2017)	<ul style="list-style-type: none"> Enfocar especificamente na descrição dos sinais da Síndrome da Rubéola Congênita pré-natal. 	<ul style="list-style-type: none"> Os principais achados foram anomalias no fluido amniótico, malformações cardíacas, defeitos neurológicos graves e moderados e catarata e microftalmia.

Artigo utilizado:	Objetivos	Resultados encontrados
<p>Zika virus in the Americas: Early epidemiological and genetic findings Faria et al.(2016)</p>	<ul style="list-style-type: none"> Relacionar o período de infecção por Zika vírus com as malformações. 	<ul style="list-style-type: none"> Primeiro trimestre até o início do segundo trimestre foram relacionados como principais períodos susceptíveis ao desenvolvimento de microcefalia e as suas consequências.
<p>Malformações congênitas do encéfalo presumivelmente relacionadas ao zika vírus: Espectro de achados de RM e TC em fetos e neonatos. de Castro etl. al (2017).</p>	<ul style="list-style-type: none"> Introduzir o contexto histórico e origens do Zika vírus, bem como malformações congênitas causadas por ele. 	<ul style="list-style-type: none"> Os exames de imagem realizados demonstraram redução no tamanho do cérebro e ventriculomegalia em todos os casos, calcificação supratentorial parenquimatosa e hipoplasia cerebelar em alguns casos.
<p>Zika virus infection in pregnancy, microcephaly, and maternal and fetal health: What we think, what we know, and what we think we know. Alvarado e Schwartz (2017).</p>	<ul style="list-style-type: none"> Demonstrar principais malformações causadas pelo Zika vírus. 	<ul style="list-style-type: none"> Foram encontradas malformações no cérebro, nas estruturas oculares, no sistema musculoesquelético, reprodutor e respiratório. Também foram detectadas neurodegeneração, neuroinflamação e problemas na regulação transcricional em organoides cerebrais.
<p>Zika virus infection and microcephaly: Evidence regarding geospatial associations Vissoci et al. (2018)</p>	<ul style="list-style-type: none"> Entender a relação entre o Zika Vírus e a microcefalia no Brasil. 	<ul style="list-style-type: none"> No período de 2015 a 2016, foram confirmados 2.229 casos de microcefalia em bebês, um aumento de mais de 10 vezes em relação à média anual de 155 casos entre 2000 e 2014.
<p>Congenital cytomegalovirus infection in pregnancy and the neonate: consensus recommendations for prevention, diagnosis and therapy Rawlinson et al. (2017)</p>	<ul style="list-style-type: none"> Abordar formas de prevenção, diagnósticos e tratamento precoce do citomegalovírus congênito com objetivo de atenuar os danos causados por ele. 	<ul style="list-style-type: none"> Os exames de rotina para neonatos são bastante importante para um diagnóstico precoce e eficaz, além do acompanhamento pré-natal.
<p>Neonatal and long-term ophthalmological findings in infants with symptomatic and asymptomatic congenital cytomegalovirus infection Capretti et al. (2017).</p>	<ul style="list-style-type: none"> Relatar a incidência e consequências de anormalidades oftalmológicas em bebês com infecção por cCMV e definir melhor seu manejo oftalmológico em longo prazo. 	<ul style="list-style-type: none"> Anormalidades fundoscópicas foram identificadas em 39% lactentes sintomáticos, cicatrizes coriorretinianas foram o achado mais comum. Estrabismo foi detectado em lactentes sintomáticos durante os primeiros anos de vida. Anormalidades oftalmológicas foram associadas a outros sinais de envolvimento do sistema nervoso central.
<p>Hearing and neurodevelopmental outcomes for children with asymptomatic congenital cytomegalovirus infection: A systematic review Bartlett et al. (2017).</p>	<ul style="list-style-type: none"> Avaliar o comprometimento auditivo e neurológico de crianças com citomegalovírus congênito sintomáticas e assintomáticas. 	<ul style="list-style-type: none"> A incidência cumulativa de perda auditiva neurosensorial com acompanhamento de pelo menos 5 anos foi de 7% a 11%. Em comparação com os controles, as crianças com CMV congênito assintomático tiveram um desempenho melhor do que as crianças com CMV congênito sintomático.
<p>Congenital human cytomegalovirus infection and neurologic diseases in newborns Zhang (2019)</p>	<ul style="list-style-type: none"> Relacionar a infecção por citomegalovírus congênito (cCMV) com doenças do sistema nervoso e seus mecanismos 	<ul style="list-style-type: none"> O cCMV pode causar deficiência auditiva, infecção do sistema nervoso central (SNC), distúrbios do neurodesenvolvimento, complicações oftálmicas, neoplasias cerebrais, autismo infantil, epilepsia e outras anormalidades neurológicas.
<p>Association between single nucleotide polymorphisms (SNPs) of IL1, IL12, IL28 and TLR4 and symptoms of congenital cytomegalovirus infection Jedlinska-Pijanwska et al. (2020).</p>	<ul style="list-style-type: none"> Analisar as associações entre Polimorfismo de Nucleotídeo Único (SNPs) genotipados e a predisposição à infecção e sintomas por cCMV. 	<ul style="list-style-type: none"> SNPs de IL12B foi associado com diminuição do risco de prematuridade. Em relação às anormalidades do sistema reticuloendotelial, o polimorfismo IL1B foi associado ao risco reduzido de esplenomegalia no modelo.

Fonte: Autores.

A Tabela 2 traz alguns dos principais artigos encontrados, selecionados com base na relevância da temática e das informações contidas nesses trabalhos. Os artigos encontram-se em ordem de tipo de vírus causador de malformações congênitas e ano de publicação. Inicialmente, temos um artigo com abordagem geral, seguido por artigos sobre malformações congênitas causadas pelo vírus da rubéola, Zika e citomegalovírus, respectivamente.

4. Discussão

4.1 Zika Vírus

O Zika vírus foi primeiro identificado em macacos da floresta Zika, em Uganda, sendo um flavivírus de RNA. No caso do Brasil, a transmissão é feita pelos mosquitos *Aedes aegypti* e *Aedes albopictus* (de Castro et al., 2017). No ano de 2015, o patógeno tomou proporções gigantescas no continente americano. Embora tenha durado relativamente pouco, a Organização Mundial de Saúde (OMS) declarou-o como emergência de saúde pública e suas consequências foram notadas, principalmente, nos grupos populacionais das gestantes e dos neonatos. Devido a isso, tornou-se extremamente importante a abordagem da patologia (Vissoci et al., 2018). Na metade do referido ano, foram descritos casos em que o vírus foi identificado no líquido amniótico, no sangue e nos tecidos de fetos com anormalidades congênitas, sobretudo com microcefalia (Alvarado; Schwartz, 2017).

Com relação aos registros de primeiros contágios em humanos, não existe um consenso documental, visto que os sintomas da doença são confundíveis com os de outras patologias até então mais conhecidas, ou são tão inexpressivos que a infecção viral passa assintomática, mas o primeiro caso de transmissão perinatal do vírus da Zika foi registrado na Polinésia Francesa, no ano de 2013 (Besnard et al., 2014). Em 2016 foram descobertos os primeiros casos de transmissão intrauterina do Zika Vírus, o que, posteriormente, percebeu-se estar relacionado com diversas anormalidades do cérebro de fetos de gestantes acometidas, seguidas de vários outros relatos que demonstravam que havia ligação com malformações congênitas (Alvarado; Schwartz, 2017; Jaenisch et al., 2017). No mesmo ano, 11 países registraram casos de microcefalia ou outras anormalidades em fetos de grávidas infectadas com Zika Vírus (OMS, 2016). Embora fosse evidente a comorbidade existente, os pesquisadores ainda estavam imersos em dúvidas quanto à maneira que essa relação se estabelecia, pelo que era influenciada e em qual período exato do desenvolvimento embrionário isso ocorria (Alvarado & Schwartz, 2017).

Algumas evidências iniciais por Faria et al. (2016) relacionaram a microcefalia com a ocorrência da infecção no início do segundo trimestre da gravidez, enquanto Johansson et al. (2016) afirmaram que o risco nos segundo e terceiro trimestres eram ínfimos, estabelecendo percentuais de probabilidade entre 1 e 13% de ocorrer microcefalia, quando a gestante fosse infectada no primeiro trimestre. Em pesquisa realizada por Pacheco et al. (2016) em um grupo com 1850 mulheres grávidas e infectadas com Zika Vírus, 616 foram infectadas no terceiro trimestre e nenhuma teve o feto acometido por alguma anormalidade.

Já se foi observado também o desenvolvimento normal do parênquima até 24 semanas e, apenas depois disso, foi percebido um processo de retardamento. Nesse sentido, demonstrou-se uma destruição progressiva e tardia das células, mesmo sendo infectado no primeiro trimestre (Sarno et al., 2017).

4.1.1 Microcefalia e danos no sistema nervoso

A malformação congênita mais comum associada ao Zika Vírus é a microcefalia. Ainda que estudos feitos com amostragens relativamente grandes, como em França et al. (2016), citem que a patologia não pode ser observada nos casos de acometimento de gestantes com a Zika, tendo em vista os dados relatados apresentarem que 20% dos neonatos gerados por essas mulheres tinham o crânio com medidas dentro do padrão de normalidade, análises realizadas por Schwartz (2017), baseadas em autópsias sucessivas, demonstram que em todos os casos relatados de infecção pelo vírus da Zika havia, nos fetos,

uma medição anormal da circunferência da cabeça, bem como (em casos mais específicos), do tamanho do encéfalo (microcefalia). Logo, é possível perceber que, no início do surto e das pesquisas, não havia consenso sobre a relação entre a doença e as malformações, o que foi estabelecido com as novas pesquisas. Não obstante, pesquisadores enfatizam a presença, em ultrassons e ressonâncias magnéticas, de microcefalia à ventriculomegalia, em todos os casos, e calcificação supratentorial parenquimatosa e hipoplasia cerebelar em casos mais restritos (Castro et al., 2017), sendo que as ventriculomegalias geralmente estão associadas às porções posteriores dos ventrículos (Aragão, 2017).

Ainda sobre a ótica dos exames de imagem, Aragão et al., (2017) aponta para achados de espaço liquórico dilatado e alargamento da cisterna cerebello-medular, ambas presentes em todos os casos com microcefalia investigados. Na tomografia computadorizada são melhor visualizadas as calcificações parequimatosas, que são as ocorrências intracraniais mais comuns. As localizações podem ser na junção córtico-medular entre o lobo frontal e parietal, núcleos da base, tálamo e, menos provável, no cerebello (Zare Mehrjardi et al., 2017). É de extrema importância evidenciar que, embora sejam necessários para os diagnósticos diferenciais, os exames de imagem não são completamente excludentes quando normais, uma vez que, de acordo com Van der Linden et al (2016), exames de imagem normal não significam ausência de danos, pois pode ocorrer, também, microcefalia pós-natal (Van der Linden et al., 2016). Em alguns casos de ausência de microcefalia ao nascimento, disfagia é uma consequência presente, reflexo da falta de coordenação da deglutição, problemas na motilidade gástrica, como gastroparesia (Leal et al., 2017).

Paralelamente, foram encontrados outros danos no sistema nervoso dos neonatos, o que demonstra a necessidade de destacar a neuropatologia da infecção por Zika congênita. Sob esse viés, pesquisas salientam, além da microcefalia, casos de hidrocefalia, agiria, lissencefalia (Martines et al., 2016), calcificação no parênquima, no córtex e na região subcortical (Alvarado & Schwartz, 2017), inflamações, gliose e necrose (Beaufrière et al., 2019). Em adjacência, exames de ressonância documentados nos estudos de Castro et al. (2017) evidenciaram problemas como a diminuição da espessura da substância branca que, respaldando os achados de Zare Mehrjardi et al. (2017), sendo explicados pela presença de desmielinização ou mielinização tardia, bem como deformidades no desenvolvimento da Fissura de Sylvius e outros sulcos, com predomínio de paquigiria. Não suficiente, tais imagens apontaram também para a perda do volume cerebelar, hipoplasia de tronco encefálico, deficiência no desenvolvimento do corpo caloso e pseudocistos occipitais. A hipoplasia do corpo caloso foi relacionada por Sanín-Blair et al. (2017), em um caso investigado, com colpocefalia.

Alguns defeitos neurológicos bastante relatados também foram os relacionados aos giros. Um estudo feito na Guiana Francesa, por Pomar et al. (2017), mostrou que anormalidade nos giros (agiria, polimicrogria, lissencefalia, simplificação do padrão de giros), ventriculomegalia e anormalidades infratentoriais não foram expressivas a ponto de afirmar a sua relação com as gestantes positivas para o vírus Zika. Todavia, existem achados que detalham como ocorrem as anomalias relacionadas aos giros de maneira direcionada à infecção congênita por esse vírus. Nesse aspecto, a paquigiria, relatada por Aragão (2017), vai estar relacionada a migração incorreta dos neurônios, enquanto a simplificação dos padrões de giros vai estar ligado a proliferação glial e neuronal anormal. Além disso, o grupo de pesquisa afirmou que a polimicrogria e paquigiria serão mais presentes no lobo frontal, enquanto padrões simplificados de giros encontram-se mais evidentes nos lobos parietal e occipital.

Outras malformações neurológicas congênicas são associadas a diversos elementos do sistema nervoso e serão brevemente descritas, junto às malformações anteriormente citadas, na Tabela 3.

Tabela 3. Principais malformações neurológicas congênitas associadas ao Zika Vírus.

Malformação	Descrição adicional	Referenciada em
Microcefalia	Associada às vezes com microencefalia, ventriculomegalia, calcificação supratentorialparaquimatosa, hipoplasia cerebelar, espaço líquido dilatado e alargamento da cisterna cerebelo-medular.	<ul style="list-style-type: none"> • Schwartz (2017). • Van der Linden et al.(2018)
Ventriculomegalia	Associada à microcefalia. Geralmente acometem as porções posteriores dos ventrículos.	<ul style="list-style-type: none"> • de Castro et al. (2017). • Aragao(2017).
Calcificações	Relacionadas com malformações no córtex. Podem ocorrer em locais diversos, como córtex, região subcortical e parênquima	<ul style="list-style-type: none"> • Aragao(2017). • Mehrjardi et al. (2017). • de Castro et al. (2017).
Hidrocefalia		<ul style="list-style-type: none"> • Alvarado e Schwartz (2017)
Gliose		<ul style="list-style-type: none"> • Forshey et al., (2016).
Necrose	---	<ul style="list-style-type: none"> • Beaufrère et al.,(2019).
Diminuição da espessura da substância branca	---	<ul style="list-style-type: none"> • de Castro et al. (2017). • Mehrjardi et al. (2017).
Hipoplasias	Hipoplasias de tronco (causadas pela ação direta do vírus no TE ou pela diminuição de fibras nervosas descendentes), hipoplasias de corpo caloso.	<ul style="list-style-type: none"> • Aragao et al. (2017) • Melo et al. (2016) • Sanín-Blair et al.(2017)
Perda de volume cerebelar	---	<ul style="list-style-type: none"> • de Castro et al. (2017).
Deformidades no desenvolvimento da fissura de Sylvius	---	<ul style="list-style-type: none"> • de Castro et al. (2017).
Pseudocistos	---	<ul style="list-style-type: none"> • de Castro et al. (2017).
Defeitos rel. aos giros	Agiria, polimicrogiria, lisencefalia e simplificação do padrão de giros.	<ul style="list-style-type: none"> • Pomar etal.(2017).
Hiperreflexia e hipertonia	---	<ul style="list-style-type: none"> • C. Lage et al. (2019) • Aragao (2017).
Malformações do hipocampo e espessamento do fórnix	---	<ul style="list-style-type: none"> • B. N. de F.Ribeiro et al. (2017).

Fonte: Autores.

4.1.2 Anormalidade oculares

Apesar de expressivas, as malformações neurológicas não são as únicas relacionadas à infecção congênita pelo Zika Vírus. As anormalidades oculares também foram muito bem referenciadas nos estudos, podendo manifestar-se de diversas maneiras, mesmo que, de acordo com Zhouetal. (2017), elas estejam relacionadas diretamente com a invasão das células oculares do bebê.

Estudos feitos por Ventura et al. (2016) destacaram anormalidades na região macular do olho, com manchas, perda do reflexo da fóvea, atrofia macular,atrofiacriorretiniana,hipoplasia do nervo óptico, sinal duplo de anel. Outras maculopatias associadas ao Zika Vírus foram catalogadas, sendo elas: hipoplasia do disco óptico, obstrução grave do disco óptico,

microftalmia, microcórnea, dobras falciformes, pigmentação e retinopatia hemorrágica, desenvolvimento vascular anormal, coloboma, luxação da lente, catarata e displasia de retina (Alvarado & Schwartz, 2017).

Outra possibilidade é a herniação da gordura do olho pro crânio, que não é consequência direta do vírus, mas sim da deformação do crânio, ou seja, o vírus zika causa a deformidade do crânio, e essa alteração que pode gerar a herniação da gordura(Ribeiro et al., 2017). Uveíte também foi relatada em alguns casos (Santos et al., 2017). Uma pequena porcentagem também apresenta glaucoma (Guimarães et al., 2019). Em ratos, foi descrito alteração histológica da retina dos animais infectados com Zika e outras observações que podem ser comparadas com situações de alterações oculares nos humanos (Cui et al., 2017).

4.1.3 Anormalidades musculoesqueléticas

Um aspecto importante a se considerar é o de que as anormalidades musculoesqueléticas podem vir a ter mais relação com os danos ao encéfalo do que com a infecção direta pelo Zika Vírus. Tal proposição é levantada pela (já anteriormente citada) premissa de que o vírus tem uma neuropatologia evidente. Nesse viés, diversas autópsias de fetos revelaram malformações craniofaciais, cranioestenose e artrogripose múltipla congênita - contração com deformação de todos os membros (Alvarado & Schwartz, 2017).

Sobre a artrogripose, existem alguns aspectos a considerar. Primeiramente, é observável a sua relação com a paralisia de membros, uma vez que um trabalho realizado com ratos apontou para essa paralisia, que provavelmente estava associada com essa malformação articular (Cui et al., 2017). Outrossim, notou-se que a artrogripose pode ter relação, também, com os achados de medulas espinais mais finas e redução dos nervos da parte anterior do cone medular. Apesar dessa redução também estar presente em neonatos sem a malformação articular, estão em menor gravidade (Aragão, 2017).

Partindo para o aspecto das malformações craniofaciais, pode-se destacar depressão do osso frontal e do parietal, a sobreposição de suturas e colapso do crânio. Esse colapso craniano pode ocasionar a proeminência da protuberância occipital externa, além da diminuição do ângulo frontonasal e do aumento de pele do escalpo, principalmente na região occipital (Ribeiro et al., 2017). Tais problemas podem ser decorrentes da diminuição do volume do cérebro, bem como da pressão intracraniana reduzida. Essas características juntas são chamadas de “*fetal brain disruption sequence*” (FBDS) (Moore et al., 2017; Zare Mehrjardi et al., 2017). Já a disfagia, citada no subtópico anterior, também pode ser causada por essas anormalidades craniofaciais (Leal et al., 2017). Por fim, também foram observados casos de pé torto congênito (Guimarães et al., 2019).

4.2 Citomegalovírus

O citomegalovírus congênito (cCMV) é um DNA vírus da família dos herpes, tendo uma incidência de 0,7% dos nascidos vivos ao redor do mundo e sendo um dos principais causadores de déficits neurológicos de origem infecciosa (Leruez-ville, 2017). O cCMV pode ser sintomático ou assintomático no nascituro, sendo que o assintomático pode desenvolver alguns problemas causados pelo vírus futuramente. Entretanto, mesmo o sintomático pode passar despercebido na análise clínica ou seus sintomas serem associados com outras causas, o que dificulta o tratamento adequado. Quando a infecção ainda na gravidez é descoberta torna-se mais fácil um tratamento adequado e uma possível melhora na qualidade de vida do neonato.

Rawlinson e colaboradores (2017) declararam que a falta de conhecimento por parte de clínicos e dos pais durante a gravidez, poucos testes de rotinas de neonatos em risco, ausência de programas de triagem materna ou neonatal, a limitada eficácia e toxicidade de tratamentos atuais e ausência de vacinas autorizadas cooperam para a mortalidade e morbidade do citomegalovírus congênito. Por isso, abordar formas de prevenção, diagnóstico e tratamento precoce é de suma importância

para atenuar os danos causados por esse agente infeccioso.

Apesar dos precários estudos sobre a incidência do citomegalovírus congênito nos países em desenvolvimento Lanzieri et al. (2014) demonstraram que nesses países a incidência do cCMV é muito alta e doenças como a malária e o HIV podem facilitar a contaminação materna e a transmissão vertical do vírus. Estudos mostram que as principais seqüelas causadas pelo vírus nos nascidos vivos são surdez, microcefalia, calcificação periventricular, hipoplasia cerebelar e anormalidades visuais, como microftalmia pela atrofia do nervo óptico.

Um estudo de 2009 feito com ratos indicou certa suscetibilidade das células gliais, epiteliais e mesenquimais do embrião, sendo a organogênese uma das fases grandemente afetadas por ser dependente da interação epitelial – mesenquimal (Tsutsui, 2009). O mesmo trabalho também afirmou que a parede ventricular é a porta de entrada do vírus, sendo as células progenitoras do tronco neural as mais sensíveis ao agente infeccioso. A facilidade de infecção e os piores resultados de desenvolvimento estão relacionados ao estágio em que se encontra a gestação, tendo o primeiro trimestre como o mais crítico e com pior prognóstico para os nascituros infectados nesse período.

O cCMV pode facilitar o crescimento e desenvolvimento de tumores cerebrais, exercendo efeitos oncogênicos e oncomodulatórios a partir de sua influência no ciclo celular pela interação com a p53 e com a proteína retinoblastoma. A formação dos tumores ocorre pela ativação dos caminhos de sinalização oncogênica como a PI3Ks (fosfatidilinositol 3-quinases), entretanto o exato mecanismo das proteínas modificadas pelo CMV ainda é incerto (Zhang & Fang, 2019).

Outros problemas causados por esse vírus no neonato são os oftálmicos, mesmo não existindo muitos estudos que expliquem a relação exata entre eles, os principais achados foram estrabismo, atrofia óptica, microftalmia, catarata, necrose e calcificação da retina, cegueira e malformação dos átrios e do disco óptico. Esses sintomas foram mais recorrentes nos infantes sintomáticos e com problemas no desenvolvimento do sistema nervoso central, os assintomáticos podem apresentar ou não tais problemas.

Um estudo recente trouxe relações novas entre polimorfismo de nucleotídeo simples (SPNs) e os sintomas da infecção do citomegalovírus congênito. No estudo é apresentada a relação entre o polimorfismo da IL12B rs3212227 e o risco reduzido de um nascimento prematuro, a partir de sua participação na defesa imunológica do hospedeiro contra infecções, já que a IL-12 é uma citocina inflamatória responsável por influenciar as células Th1. Esse é um estudo recente e pioneiro acerca desse assunto, trazendo associações entre SNPs nos genes IL1B, IL12B, IL28B, TLR4 e os sintomas da infecção por cCMV como prematuridade, esplenomegalia, trombocitopenia e hepatite respectivamente (Jedlińska-Pijanowska et al., 2020).

Ainda não existe um tratamento oficial, mas estudos têm mostrado que o ganciclovir intravenoso é uma alternativa e tem dado bons resultados quando aplicado por 6 semanas em crianças com danos neurológicos com idade de 6 a 12 meses, melhorando o prognóstico desses pacientes e permitindo-lhes uma melhor qualidade de vida. O valganciclovir oral também está tendo bons resultados no tratamento de crianças infectadas com citomegalovírus congênito, evitando deterioração da audição e retardando os danos cerebrais (Rawlinson et al., 2017).

4.3 Rubéola

O vírus da rubéola é um representante da família dos Togavirus, gênero Rubivirus, e a doença, transmitida por meio de gotículas de saliva infectada é tratada como leve e reconhecida por meio de erupções cutâneas. Contudo, durante a gravidez, o contágio da gestante em períodos críticos pode ocasionar, além de malformações congênitas, abortos espontâneos e bebês natimortos (Shweta et al., 2015).

A infecção por rubéola durante a gravidez evolui comumente para uma complicação conhecida como Síndrome da Rubéola Congênita (SRC) e o acometimento do feto irá ser determinado de acordo com o período da gestação. De acordo com

Nguyen e Abe(2015), o contágio em períodos inferiores à 12ª semana de gestação pode causar defeitos graves, decorrentes da SRC, como catarata, doença cardíaca, surdez, disfunção cerebral, glaucoma e retinopatia pigmentar. Em contrapartida, infecções por rubéola, que ocorram a partir da 20ª semana, representam apenas um risco para o crescimento do feto (Annie et al., 2016).

Um ponto importante a ressaltar é que a rubéola configura, junto ao *Toxoplasma gondii*, ao Cytomegalovírus e ao Herpes Simplex Virus o complexo TORCH (sigla para “toxoplasmose, rubéola, citomegalovírus e herpes”), um grupo de infecções severas que acometem as gestantes de maneira grave. De acordo com Shweta et al. (2015), as infecções associadas ao complexo TORCH resultam, quase sempre, em malformações congênitas ou, até mesmo, na perda fetal, tendo em vista a baixa capacidade imunológica do feto, o que permite a disseminação da doença.

Paralelamente, as pesquisas de Shweta et al. (2015) ainda demonstraram que em bebês acometidos pelo vírus da rubéola, as manifestações clínicas mais comuns foram de catarata congênita e microcefalia, com um percentual baixo, mas ainda existente, de casos de hepatoesplenomegalia, uma patologia que gera aumento do fígado e do baço, decorrente de uma sobrecarga na atividade de defesa imunológica do fígado.

4.3.1 Anomalias detectáveis no período pré-natal.

Estudos também sugerem que o vírus da rubéola pode manifestar-se até mesmo antes do nascimento (Yazigi, et al. 2016), por meio da anomalia no fluido amniótico, que se apresenta com aspecto turvo. Outras anomalias comuns ao fluido amniótico, são a polidramnia (aumento do líquido amniótico) e a oligodramnia (diminuição do líquido amniótico). Neste trabalho são descritas malformações cardíacas detectáveis, como defeitos nos septos atriais e ventriculares, retorno venoso pulmonar anormal, regurgitação de valva tricúspide e cardiomegalias.

Já no que tange às malformações neurológicas congênitas, pôde-se notar, semelhantemente aos casos de infecção pelo Zika vírus, calcificações periventriculares, hidrocefalia, ventriculomegalia e, em casos mais extremos, anencefalia. Por fim, foram descritas também anomalias oftalmológicas detectáveis, como catarata e microftalmia e, ainda, anomalias visíveis em exames de ultrassom, como placentomegalia e hepatoesplenomegalia.

4.3.2 Anomalias detectáveis no período pós-natal.

Quanto ao período pós-natal, Yazigi et al. (2016) ainda pontuam que as malformações oftalmológicas correspondem a cerca de 32% das anomalias observadas, seguidas das anomalias cardíacas, com 21% dos casos. Outros estudos também apontam para a prevalência de malformações oftálmicas, sendo a mais evidente a catarata congênita. Nguyen e Abe (2015) relatam que essa patologia é decorrente da agressão das células do corpo ciliar do olho fetal, causada pelo vírus da rubéola, o que promove uma alteração da homeostase da circulação aquosa. Essa alteração é o que promove uma modificação na cataratogênese.

Subsequente, é pertinente relatar a existência de manifestações ósseas da SRC. Dessas, a mais comum é a doença radiotransparente óssea, descrita por Annie et al. (2016). A característica mais comum dessa disfunção é a metáfise (zona de crescimento óssea) em padrão semelhante a um talo de aipo.

Sob essa óptica, também foi frisada a patogenia do vírus da rubéola. A infecção inicia-se na infecção da placenta após o contágio do vírus. Tal processo dá gênese a uma necrose do epitélio placentário, que gera, por conseguinte, uma descamação do revestimento vascular da placenta, levando à circulação fetal vários êmbolos virais, que são perpetuados tendo em vista a inexistência de um sistema de defesa no feto. Como consequência disso, têm-se degradações teciduais fetais causadas pela SRC, culminando em uma organogênese defasada (Annie et al., 2016).

4.4 HIV

No tocante ao HIV, o Brasil deu um passo à frente na política de prevenção do HIV com a adoção da chamada PrEP (Profilaxia pré-exposição), que desde dezembro de 2017 está presente em 36 centros de tratamento de 11 estados brasileiros. É indicada pela Organização Mundial de Saúde desde 2012 à populações mais expostas à infecção. A PrEP baseia-se no uso de medicamento antirretroviral, neste caso o Truvada (Emtricitabina e Tenofoviridisoproxil) sozinho ou associado a outros –, por pessoas não infectadas que compõem os segmentos mencionados (Silva & Cueto, 2018).

Conforme o Manual Merck (2018), distúrbios no cérebro e na medula espinhal, também se fazem presentes na infecção por HIV-AIDS, o que provoca problemas de comportamento, desenvolvimento e cognição em crianças infectadas. Microrganismos oportunistas podem manifestar uma série de doenças no portador do vírus da AIDS, por exemplo, a pneumonia bacteriana e outras infecções bacterianas (como bacteremia e otite média recorrente), além disso, crianças infectadas por HIV podem desenvolver o déficit de crescimento.

5. Conclusão

A partir dos achados na pesquisa realizada, depreende-se a necessidade de conhecer as diversas manifestações fetais das malformações congênitas causadas por vírus. É de suma importância compreender como essas doenças atingem o embrião/feto, tendo em vista os diversos desdobramentos no desenvolvimento intrauterino, e também durante toda a vida do nascituro. Percebe-se, com clareza, a predominância dos vírus discorridos, bem como a seriedade das manifestações no feto. Além disso, o conhecimento sobre malformações evitáveis ajuda a diminuir o índice dessas anormalidades do desenvolvimento, sendo um importante fator de impacto na saúde pública.

Diante disso, seria importante que houvessem mais pesquisas voltadas às más formações congênitas e como isso influencia na qualidade de vida do paciente, visando buscar uma maior divulgação acadêmica a respeito dessas questões com a finalidade de alcançar uma maior visibilidade e sensibilização dos profissionais de saúde, vislumbrando possíveis estudos inerentes à temática, concomitantemente associada com a pandemia do COVID 19, e por ser um conteúdo relevante, também nota-se a necessidade de estudos profundos na relação das más formações e o atual vírus pandêmico, a fim de que dessa forma, com estudos mais específicos, constatarmos, por exemplo, que as gestantes podem desenvolver comprometimento fetal. Isso só poderá ser verificado quando alçarmos pesquisas que adentrem o cenário e que transcendam a dor, o medo e os perigos em relação às patologias.

Referências

- Aagaard, K. M., Lahon, A., Suter, M. A., Arya, R. P., Seferovic, M. D., Vogt, M. B., Hu, M., Stossi, F., Mancini, M. A., Harris, R. A., Kahr, M., Eppes, C., Rac, M., Belfort, M. A., Park, C. S., Lacorazza, D., & Rico-Hesse, R. (2017). Primary Human Placental Trophoblasts are Permissive for Zika Virus (ZIKV) Replication. *Scientific Reports*, 7(January), 1–14. <https://doi.org/10.1038/srep41389>
- Alvarado, M. G., & Schwartz, D. A. (2017). Zika virus infection in pregnancy, microcephaly, and maternal and fetal health: What we think, what we know, and what we think we know. *Archives of Pathology and Laboratory Medicine*, 141(1), 26–32. <https://doi.org/10.5858/arpa.2016-0382-RA>
- Annie, K., Dasar, S., & Joshi, S. K. (2016). A case of congenital rubella-osseous manifestations. *RadiologyofInfectiousDiseases*, 3(4), 181-183. <https://doi.org/10.1016/j.jrid.2016.11.002>
- Aragao, M. F. V. V., Holanda, A. C., Brainer-Lima, A. M., Petribu, N. C. L., Castillo, M., Van Der Linden, V., Serpa, S. C., Tenório, A. G., Travassos, P. T. C., Cordeiro, M. T., Sarteschi, C., Valenca, M. M., & Costello, A. (2017). Nonmicrocephalic infants with congenital zika syndrome suspected only after neuroimaging evaluation compared with those with microcephaly at birth and postnatally: How large is the Zika virus “iceberg”? *American Journal of Neuroradiology*, 38(7), 1427–1434. <https://doi.org/10.3174/ajnr.A5216>
- Aragao, M. F. V. V. (2017). Zika in focus: Postnatal clinical, laboratorial and radiological aspects. *Zika in Focus: Postnatal Clinical, Laboratorial and Radiological Aspects*, 1–156. <https://doi.org/10.1007/978-3-319-53643-9>
- Bartlett, A. W., McMullan, B., Rawlinson, W. D., Palasanthiran, P. (2017)Hearing and neurodevelopmental outcomes for children with asymptomatic congenital cytomegalovirus infection: A systematic review. *Reviews in Medical Virology*, 27(5), 1–10. <https://doi.org/10.1002/rmv.1938>

- Beaufrère, A., Bessières, B., Bonnière, M., Driessen, M., Alfano, C., Couderc, T., Thiry, M., Thelen, N., Lecuit, M., Attié Bitach, T., Vekemans, M., Ville, Y., Nguyen, L., Leruez-Ville, M., & Encha-Razavi, F. (2019). A clinical and histopathological study of malformations observed in fetuses infected by the Zika virus. *Brain Pathology*, 29(1), 114–125. <https://doi.org/10.1111/bpa.12644>
- Besnard, M., Lastère, S., Teissier, A., Cao-Lormeau, V. M., & Musso, D. (2014). Evidence of perinatal transmission of zika virus, French Polynesia, December 2013 and February 2014. *Eurosurveillance*, 19(13), 8–11. <https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES2014.19.13.20751>
- Capretti, M. G., Marsico, C., GuidelliGuidi, S., Ciardella, A., Simonazzi, G., Galletti, S., Gabrielli, L., Lazzarotto, T., & Faldella, G. (2017). Neonatal and long-term ophthalmological findings in infants with symptomatic and asymptomatic congenital cytomegalovirus infection. *Journal of Clinical Virology*, 97(November), 59–63. DOI: 10.1016/j.jcv.2017.11.001. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jcv.2017.11.001>.
- Costello, A., Dua, T., Duran, P., Gülmezoglu, M., Oladapo, O. T., Perea, W., Pires, J., Ramon-Pardo, P., Rollins, N., & Saxena, S. (2016). Defining the syndrome associated with congenital Zika virus infection. *Bulletin of the World Health Organization*, 94(6), 406–406A. <https://doi.org/10.2471/BLT.16.176990>
- Cugola, F. R., Fernandes, I. R., Russo, F. B., Freitas, B. C., Dias, J. L. M., Guimarães, K. P., Benazzato, C., Almeida, N., Pignatari, G. C., Romero, S., Polonio, C. M., Cunha, I., Freitas, C. L., Brandaõ, W. N., Rossato, C., Andrade, D. G., Faria, D. D. P., Garcez, A. T., Buchpiguel, C. A., & Beltrao-Braga, P. C. B. B. (2016). The Brazilian Zika virus strain causes birth defects in experimental models. *Nature*, 534(7606), 267–271. <https://doi.org/10.1038/nature18296>
- Cui, L., Zou, P., Chen, E., Yao, H., Zheng, H., Wang, Q., Zhu, J. N., Jiang, S., Lu, L., & Zhang, J. (2017). Visual and Motor Deficits in Grown-up Mice with Congenital Zika Virus Infection. *EBioMedicine*, 20, 193–201. <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2017.04.029>
- de Castro, J. D. V., Pereira, L. P., Dias, D. A., Aguiar, L. B., Maia, J. C. N., da Costa, J. I. F., de Castro, E. C. M., Feitosa, F. E. de L., & Carvalho, F. H. C. (2017). Malformações congênitas do cérebro presumivelmente relacionadas ao zika vírus: Espectro de achados de RM e TC em fetos e neonatos. *Arquivos de Neuro-Psiquiatria*, 75(10), 703–710. <https://doi.org/10.1590/0004-282x20170134>
- Melo, A. S. O., Aguiar, R. S., Amorim, M. M. R., Arruda, M. B., Melo, F. O., Ribeiro, S. T. C., Batista, A. G. M., Ferreira, T., Dos Santos, M. P., Sampaio, V. V., Moura, S. R. M., Rabello, L. P., Gonzaga, C. E., Malinger, G., Ximenes, R., De Oliveira-Szejnfeld, P. S., Tovar-Moll, F., Chimelli, L., Silveira, P. P., ... Tanuri, A. (2016). Congenital Zika virus infection: Beyond neonatal microcephaly. *JAMA Neurology*, 73(12), 1407–1416. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2016.3720>
- Guimarães, C. P., Macedo, M. S., Barbosa, M. A., Marques, S. M., Costa, P. S., & De Oliveira, Ê. C. (2019). Clinical findings in congenital infection by Zika virus: A retrospective study in a reference hospital in Central-West Brazil. *BMC Pediatrics*, 19(1), 389. <https://doi.org/10.1186/s12887-019-1762-6>
- Faria, N. R., Do Socorro Da Silva Azevedo, R., Kraemer, M. U. G., Souza, R., Cunha, M. S., Hill, S. C., Thézé, J., Bonsall, M. B., Bowden, T. A., Rissanen, I., Rocco, I. M., Nogueira, J. S., Maeda, A. Y., Da Silva Vasami, F. G., De Lima Macedo, F. L., Suzuki, A., Rodrigues, S. G., Cruz, A. C. R., Nunes, B. T., & Vasconcelos, P. F. C. (2016). Zika virus in the Americas: Early epidemiological and genetic findings. *Science*, 352(6283), 345–349. <https://doi.org/10.1126/science.aaf5036>
- Forshey, T. M., Byrum, B. A., Machesky, K. D., Stephen Roney, C., Gomez, T. M., Mitchell, J. R., Behraves, C. B., Hausman, L. B., & O'Connor, K. A. (2016). Notes from the field. *Morbidity and Mortality Weekly Report*, 61(11), 195. <https://www.cdc.gov/mmwr/volumes/65/wr/mm6506e1.htm>
- França, G. V. A., Schuler-Faccini, L., Oliveira, W. K., Henriques, C. M. P., Carmo, E. H., Pedi, V. D., Nunes, M. L., Castro, M. C., Serruya, S., Silveira, M. F., Barros, F. C., & Victora, C. G. (2016). Congenital Zika virus syndrome in Brazil: a case series of the first 1501 livebirths with complete investigation. *The Lancet*, 388(10047), 891–897. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)30902-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)30902-3)
- Furtado, R. F. F., Carvalho, R. L., Sousa, E. P., Abrantes-Coutinho, V. E., Moreira, J. A., & Pinto, M. G. (2019). Malformações congênitas relacionadas ao sistema nervoso de recém-nascidos das macrorregiões do estado do Ceará. *Revista Interdisciplinar em Saúde*, 6 (5): 72-84. DOI 10.35621/23587490.v6.n5.p72-90
- Halpern, D. G., Weinberg, C. R., Pinnelas, R., Mehta-Lee, S., Economy, K. E., & Valente, A. M. (2019). Use of medication for cardiovascular disease during pregnancy: JACC state-of-the-art review. *Journal of the American College of Cardiology*, 73(4), 457–476. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2018.10.075>
- Jaenisch, T., Rosenberger, K. D., Brito, C., Brady, O., Brasil, P., & Marques, E. T. A. (2017). Risque de microcéphalie après une infection à virus Zika au Brésil, de 2015 à 2016. *Bulletin of the World Health Organization*, 95(3), 191–198. <https://doi.org/10.2471/BLT.16.178608>
- Jedlińska-pijanowska, D., Kasztelewicz, B., Czech-kowalska, J., Jaworski, M., Charusta-Sienkiewicz, K., & Dobrzańska, A. (2020). Association between single nucleotide polymorphisms (SNPs) of IL1, IL12, IL28 and TLR4 and symptoms of congenital cytomegalovirus infection. *PLoS ONE*, 15(5), 1–22. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0233096>
- Johansson, M. A., Mier-y-Teran-Romero, L., Reefhuis, J., Gilboa, S. M., & Hills, S. L. (2016). Zika and the Risk of Microcephaly Michael. *The New England Journal of Medicine*, 375(1), 1–4. <https://doi.org/10.1056/NEJMp1605367>
- Jin, H. D., Demmler-Harrison, G. J., Coats, D. K., Paysse, E. A., Bhatt, A., Edmond, J. C., Yen, K. G., Steinkuller, P., & Miller, J. (2017). Long-term Visual and Ocular Sequelae in Patients with Congenital Cytomegalovirus Infection. *Pediatric Infectious Disease Journal*, 36(9), 877–882. <https://doi.org/10.1097/INF.0000000000001599>
- Lanzieri, T. M., Dollard, S. C., Bialek, S. R., & Grosse, S. D. (2014). Systematic review of the birth prevalence of congenital cytomegalovirus infection in developing countries. *International Journal of Infectious Diseases*, v. 22, 44–48. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2013.12.010>
- Leal, M. C., van der Linden, V., Bezerra, T. P., de Valois, L., Borges, A. C. G., Antunes, M. M. C., Brandt, K. G., Moura, C. X., Rodrigues, L. C., & Ximenes, C. R. (2017). Characteristics of dysphagia in infants with microcephaly caused by congenital zika virus infection, Brazil, 2015. *Emerging Infectious Diseases*, 23(8), 1253–1259. <https://doi.org/10.3201/eid2308.170354>
- Leruez-ville, M., & Ville, Y. (2017). Fetal cytomegalovirus infection. *Best Practice and Research: Clinical Obstetrics and Gynaecology*, 38, 97–107. <https://doi.org/10.1016/j.bpobgyn.2016.10.005>

- Martines, R. B., Bhatnagar, J., Ramos, A. M. O., Davi, H. P. F., Iglezias, S. D. A., Kanamura, C. T., Keating, M. K., Hale, G., Silva-Flannery, L., Muehlenbachs, A., Ritter, J., Gary, J., Rollin, D., Goldsmith, C. S., Reagan-Steiner, S., Ermias, Y., Suzuki, T., Luz, K. G., de Oliveira, W. K., & Zaki, S. R. (2016). Pathology of congenital Zika syndrome in Brazil: a case series. *The Lancet*, 388(10047), 898–904. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)30883-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)30883-2)
- Mehrdardi, M. Z., Poretti, A., Huisman, T. A. G. M., Werner, H., Keshavarz, E., & Araujo Júnior, E. (2017). Neuroimaging findings of congenital Zika virus infection: a pictorial essay. *Japanese Journal of Radiology*, 35(3), 89–94. <https://doi.org/10.1007/s11604-016-0609-4>
- Mendes, I. C., Jesuino, R. S. A., Pinheiro, D. D. S., & Rebelo, A. C. S. (2018). Anomalias congênitas e suas principais causas evitáveis: uma revisão. *Revista Médica de Minas Gerais*, 28. <https://doi.org/10.5935/2238-3182.20180011>
- Moore, C. A., Staples, J. E., Dobyns, W. B., Pessoa, A., Ventura, C. V., Da Fonseca, E. B., Ribeiro, E. M., Ventura, L. O., Neto, N. N., Arena, J. F., & Rasmussen, S. A. (2017). Characterizing the pattern of anomalies in congenital zika syndrome for pediatric clinicians. *JAMA Pediatrics*, 171(3), 288–295. <https://doi.org/10.1001/jamapediatrics.2016.3982>
- Moore, K., Persaud, T. & Torchia, M. (2016). *Embriologia Clínica*. (10th ed.), Elsevier.
- Pacheco, O., Beltrán, M., Nelson, C. A., Valencia, D., Tolosa, N., Farr, S. L., Padilla, A. V., Tong, V. T., Cuevas, E. L., Espinosa-Bode, A., Pardo, L., Rico, A., Reefhuis, J., González, M., Mercado, M., Chaparro, P., Martínez Duran, M., Rao, C. Y., Muñoz, M. M., & Ospina Martínez, M. L. (2016). Zika Virus Disease in Colombia — Preliminary Report. *New England Journal of Medicine*, 1–10. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1604037>
- Pereira, A. S., Shitsuka, D. M., Parreira, F. J., & Shitsuka, R. (2018). Metodologia da Pesquisa Científica. Universidade Federal de Santa Maria. https://repositorio.ufsm.br/bitstream/handle/1/15824/Lic_Computacao_Metodologia-Pesquisa-Cientifica.pdf?sequence=1.
- Pomar, L., Malinger, G., Benoist, G., Carles, G., Ville, Y., Rousset, D., Hcini, N., Pomar, C., Jolivet, A., & Lambert, V. (2017). Association between Zika virus and fetopathy: a prospective cohort study in French Guiana. *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*, 49(6), 729–736. <https://doi.org/10.1002/uog.17404>
- Rawlinson, W. D., Boppana, S. B., Fowler, K. B., Kimberlin, D. W., Lazzarotto, T., Alain, S., Daly, K., Doutré, S., Gibson, L., Giles, M. L., Greenlee, J., Hamilton, S. T., Harrison, G. J., Hui, L., Jones, C. A., Palasanthiran, P., Schleiss, M. R., Shand, A. W., & van Zuylen, W. J. (2017). Congenital cytomegalovirus infection in pregnancy and the neonate: consensus recommendations for prevention, diagnosis, and therapy. *The Lancet Infectious Diseases*, 17(6), e177–e188. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(17\)30143-3](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(17)30143-3)
- Ribeiro, B. G., Werner, H., Lopes, F. P. P. L., da Cruz, L. C. H., Fazecas, T. M., Daltro, P. A. N., & Nogueira, R. A. (2017). Central nervous system effects of intrauterine zika virus infection: A pictorial review. *Radiographics*, 37(6), 1840–1850. <https://doi.org/10.1148/rg.2017170023>
- Ribeiro, B. N. de F., Muniz, B. C., Gasparetto, E. L., Ventura, N., & Marchiori, E. (2017). Congenital Zika syndrome and neuroimaging findings: What do we know so far? *Radiologia Brasileira*, 50(5), 314–322. <https://doi.org/10.1590/0100-3984.2017.0098>
- Rosenberg, A. Z., Weiyang, Y., Hill, D. A., Reyes, C. A., & Schwartz, D. A. (2017). Placental pathology of zika virus: Viral infection of the placenta induces villous stromal macrophage (Hofbauer Cell) proliferation and hyperplasia. *Archives of Pathology and Laboratory Medicine*, 141(1), 43–48. <https://doi.org/10.5858/arpa.2016-0401-OA>
- Russo, F. B., & Beltrão-Braga, P. C. B. (2017). The impact of Zika virus in the brain. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 492(4), 603–607. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2017.01.074>
- Sanín-Blair, J. E., Gutiérrez-Márquez, C., Herrera, D. A., & Vossough, A. (2017). Fetal Magnetic Resonance Imaging Findings in Prenatal Zika Virus Infection. *Fetal Diagnosis and Therapy*, 42(2), 153–157. <https://doi.org/10.1159/000454860>
- Santos, V. S., Oliveira, S. J. G., Gurgel, R. Q., Lima, D. R. R., Dos Santos, C. A., & Martins-Filho, P. R. S. (2017). Case report: Microcephaly in twins due to the Zika Virus. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, 97(1), 151–154. <https://doi.org/10.4269/ajtmh.16-1021>
- Sarno, M., Aquino, M., Pimentel, K., Cabral, R., Costa, G., Bastos, F., & Brites, C. (2017). Progressive lesions of central nervous system in microcephalic fetuses with suspected congenital Zika virus syndrome. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology*, 50(6), 717–722. <https://doi.org/10.1002/uog.17303>
- Schwartz, D. A. (2017). The origins and emergence of zika virus, the newest torch infection: What’s old is new again. *Archives of Pathology and Laboratory Medicine*, 141(1), 18–24. <https://doi.org/10.5858/arpa.2016-0429-ED>
- Shepard, T. H. (1994). “Proof” of human teratogenicity. *Teratology*, 50(2), 97–98. <https://doi.org/10.1002/tera.1420500202>
- Shweta, B., Nupur, G., Archana, A., Inderjeet, G., Suman, G., Manisha, B., & Shashi, K. (2015). The study of congenital cytomegalovirus, Rubella and Herpes Simplex Virus-2 infections in infants. *Apollo Medicine*, 12(1), 11-14. <https://doi.org/10.1016/j.apme.2015.02.001>
- Silva, A. F. C. D., & Cueto, M. (2018). HIV/Aids, os estigmas e a história. *História, Ciências, Saúde-Manguinhos*, 25(2), 311-314. <https://doi.org/10.1590/s0104-59702018000200001>
- Tsutsui, Y. (2009). Effects of cytomegalovirus infection on embryogenesis and brain development. *Congenital Anomalies*, 49(2), 47–55. <https://doi.org/10.1111/j.1741-4520.2009.00222.x>
- van der Linden, V., Pessoa, A., Dobyns, W., Barkovich, A. J., Júnior, H. van der L., Filho, E. L. R., Ribeiro, E. M., Leal, M. de C., Coimbra, P. P. de A., Aragão, M. F. V. V., Verçosa, I., Ventura, C., Ramos, R. C., Cruz, D. D. C. S., Cordeiro, M. T., Mota, V. M. R., Dott, M., Hillard, C., & Moore, C. A. (2016). Description of 13 Infants Born During October 2015–January 2016 With Congenital Zika Virus Infection Without Microcephaly at Birth — Brazil. *MMWR. Morbidity and Mortality Weekly Report*, 65(47), 1343–1348. <https://doi.org/10.15585/mmwr.mm6547e2>
- Van Nguyen, T., & Abe, K. (2015). Pathogenesis of congenital rubella virus infection in human fetuses: viral infection in the ciliary body could play an important role in cataractogenesis. *EBioMedicine*, 2(1), 59-63. <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2014.10.021>

Ventura, C. V., Maia, M., Ventura, B. V., Van Der Linden, V., Araújo, E. B., Ramos, R. C., Rocha, M. A. W., Carvalho, M. D. C. G., Belfort, R., & Ventura, L. O. (2016). Ophthalmological findings in infants with microcephaly and presumable intra-uterus Zika virus infection. *Arquivos Brasileiros de Oftalmologia*, 79(1), 1–3. <https://doi.org/10.5935/0004-2749.20160002>

Visser, J. R. N., Rocha, T. A. H., da Silva, N. C., de Sousa Queiroz, R. C., Thomaz, E. B. A. F., Amaral, P. V. M., & Staton, C. (2018). Zika virus infection and microcephaly: Evidence regarding geospatial associations. *PLoS neglected tropical diseases*, 12(4), e0006392. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0006392>

Wu, K. Y., Zuo, G. L., Li, X. F., Ye, Q., Deng, Y. Q., Huang, X. Y., Cao, W. C., Qin, C. F., & Luo, Z. G. (2016). Vertical transmission of Zika virus targeting the radial glial cells affects cortex development of offspring mice. *Cell Research*, 26(6), 645–654. <https://doi.org/10.1038/cr.2016.58>

Yazigi, A., De Pecoulas, A. E., Vauloup-Fellous, C., Grangeot-Keros, L., Ayoubi, J. M., & Picone, O. (2017). Fetal and neonatal abnormalities due to congenital rubella syndrome: a review of literature. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*, 30(3), 274–278. <https://doi.org/10.3109/14767058.2016.1169526>

Zhang, N., Qin, C. F., Liu, X., Shi, L., & Xu, Z. (2016). Zika Virus Disrupts Neural Progenitor Development and Leads to Microcephaly in Mice. *Cell Stem Cell*, 19(1), 120–126. <https://doi.org/10.1016/j.stem.2016.04.017>

Zhang, X. Y., & Fang, F. (2019). Congenital human cytomegalovirus infection and neurologic diseases in newborns. *Chinese Medical Journal*, 132(17), 2109–2118. <https://doi.org/10.1097/CM9.0000000000000404>

Zhou, K., Wang, L., Yu, D., Huang, H., Ji, H., & Mo, X. (2017). Molecular and cellular insights into Zika virus-related neuropathies. *Journal of NeuroVirology*, 23(3), 341–346. <https://doi.org/10.1007/s13365-017-0514-3>

Zorrilla, C. D., García, I. G., Fragoso, L. G., & De La Vega, A. (2017). Zika Virus Infection in Pregnancy: Maternal, Fetal, and Neonatal Considerations. *Journal of Infectious Diseases*, 216, S891–S896. <https://doi.org/10.1093/infdis/jix448>