

Vírus Zika na incidência de microcefalia e a intervenção precoce – Revisão Sistemática

Zika virus on the incidence of microcephaly and early intervention - Systematic Review

RESUMO: A microcefalia é uma malformação caracterizada pelo perímetro cefálico abaixo do normal ao nascimento ou pela interrupção do seu crescimento ao longo do desenvolvimento com etiologia multifatorial. O quadro clínico pode ser variado acarretando atrasos no desenvolvimento motor. Em 2015, no Brasil, com o surto de infecção pelo vírus Zika, levantou-se a hipótese de um novo fator etiológico, e com isso a necessidade de programas de acompanhamento dos casos. O objetivo do estudo foi fazer uma revisão sistemática, buscando verificar a influência do vírus Zika na incidência de microcefalia, o consequente atraso no desenvolvimento motor e a proposta de intervenção precoce específica para os casos. Foram analisadas publicações dos últimos dez anos e selecionados cinco artigos que atenderam os critérios de inclusão. Os resultados indicaram não haver estudos experimentais relacionando a intervenção precoce nos possíveis atrasos do desenvolvimento motor na população acometida e fortes indícios da associação entre a infecção pelo vírus Zika e o aumento do número de casos de microcefalia no Brasil. Os trabalhos selecionados foram discutidos considerando o surto da infecção pelo vírus Zika, achados clínicos, formas de transmissão, prevenção do contágio e a importância da intervenção precoce no desenvolvimento motor de crianças com microcefalia por infecção pelo vírus Zika.

Palavras-chave: Microcefalia. Vírus Zika. Desenvolvimento Infantil. Intervenção Precoce.

ABSTRACT: Microcephaly is a malformation characterized by the cephalic perimeter below average at birth or by the interruption of its growth throughout the development with multifactorial etiology. The clinical condition can be varied, which leads to delays in motor development. In 2015, in Brazil, with the outbreak of Zika virus infection, the hypothesis of a new etiological factor was raised, and thus, the need for case monitoring programs. The objective of the study was to carry out a systematic review, seeking to verify the influence of Zika virus on the incidence of microcephaly, the consequent delay in motor development and the proposal of specific early intervention for the cases. Publications of the last 10 years were analyzed and five articles that met the inclusion criteria were selected. The results indicated that

possible motor development delays in the affected population; and strong indications of the association between Zika virus infection and the increase in the number of microcephaly cases in Brazil. The selected works were discussed considering the outbreak of Zika virus infection, clinical findings, forms of transmission, contagion prevention and the importance of early intervention in the motor development of children with microcephaly due to Zika virus infection.

Keywords: Early intervention. Infant development. Microcephaly. Zika virus.

Gabriela Gonçalves Machado¹
Laíce Rodrigues Bernardes²
Elaine Leonezi Guimarães³

1- Acadêmica do Curso de Fisioterapia.
 Universidade Federal do Triângulo Mineiro –
 Uberaba/MG. Brasil.

2- Acadêmica do Curso de Fisioterapia.
 Universidade Federal do Triângulo Mineiro –
 Uberaba/MG. Brasil

3- Doutora em Fisioterapia. Docente do
 Departamento de Fisioterapia Aplicada da
 Universidade Federal do Triângulo Mineiro -
 Uberaba/MG. Brasil.

E-mail:gabi_gmachado@hotmail.com

Recebido em: 29/12/2017

Revisado em: 09/01/2018

Aceito em: 28/03/2018

INTRODUÇÃO

A microcefalia é uma malformação caracterizada pelo perímetro cefálico abaixo do normal ao nascimento, podendo ser causada também, pela interrupção do seu crescimento ao longo do desenvolvimento. O perímetro cefálico relacionado ao sexo, idade, ou semana de gestação apresenta-se menor que os valores preestabelecidos, com uma diferença menor que dois ou mais desvios padrão^{1,2,3}. Em recém-nascidos a termo do sexo masculino, considera-se microcefalia os valores abaixo de 31,9 cm e para o sexo feminino 31,5 cm, no primeiro dia de vida⁴. A avaliação do perímetro cefálico deve ser feita após o parto, reavaliada até 48 horas após o nascimento, e acompanhado durante a primeira infância, ou seja, até os cinco anos de idade, sempre considerando os valores de referência^{5,6}.

A etiologia é multifatorial, incluindo fatores ambientais e/ou genéticos, sendo classificada como congênita ou pós-natal. Etiologias de origem congênita incluem: alterações genéticas, infecções por sífilis, toxoplasmose, rubéola, citomegalovírus, herpes simples, vírus da imunodeficiência humana (HIV), ação teratogênica do álcool, radiação, diabetes materna não controlada e traumatismo craniano com hemorragia cerebral. As causas pós-natal podem estar relacionadas a lesões traumáticas no cérebro, infecções como meningites, encefalites e intoxicação por cobre⁷.

No Brasil, em 2015, com o surto de infecção pelo vírus Zika, levantou-se a hipótese de uma nova causa para a microcefalia. A incidência de microcefalia foi 20 vezes maior em relação há anos anteriores, sendo notificados

2975 casos suspeitos de microcefalia relacionados à infecção pelo vírus Zika, enquanto que em 2013 e 2014 foram notificados 167 e 147 casos, respectivamente^{3,8,9}.

Em 2016, até maio, foram confirmados 1326 casos de microcefalia ocorridos simultaneamente ao surto de infecção pelo vírus Zika¹⁰ indicando ainda mais a possível associação entre os fatos. A hipótese de associação da microcefalia com a infecção materna pelo vírus Zika foi fundamentada por testes laboratoriais em tecidos de autópsia e placenta fetal com presença de RNA do vírus, bem como, por exames de imagem em fetos abortados e nascidos vivos, observando calcificações, alterações nos giros em lobo frontal, corpo caloso, ventriculomegalia, mielinização tardia, hipoplasia de cerebelo e tronco encefálico^{2,11,12}.

Considerando os dados alarmantes em 2016 no Brasil, a Organização Mundial da Saúde (OMS) declarou Emergência Internacional de Saúde Pública^{10,13}, devido ao alto risco de propagação do vírus, tornando uma ameaça à saúde pública de todo o mundo^{14,15}, além do elevado custo para o tratamento das crianças com microcefalia¹³.

As crianças com microcefalia apresentam quadros clínicos variados, podendo desenvolver alterações respiratórias, neurológicas e motoras. O quadro clínico pode se manifestar com ou sem alterações do sistema nervoso central (SNC) e com graus de complicações variados, dependendo do período em que ocorreu a infecção. O primeiro trimestre de gestação é considerado o período mais crítico e com maior risco para malformações, contudo, o SNC permanece

susceptível a alterações durante toda a gestação e nos primeiros anos de vida¹⁶.

As alterações ocasionadas pela microcefalia tais como: epilepsia, paralisia cerebral, atraso da linguagem, estrabismo, alterações oftalmológicas, anomalias cardíacas, renal, do trato urinário e sistema musculoesquelético podem ser leves ou graves, podendo acarretar atraso intelectual e/ou atraso neurológico. Assim, o diagnóstico precoce é importante para a inclusão da criança em programas específicos de intervenção cujos objetivos são minimizar os efeitos das sequelas durante o desenvolvimento, e, maximizar as capacidades físicas e intelectuais da criança acometida^{17,18,19}.

Considerando que o desenvolvimento motor ocorre com maior velocidade nos primeiros anos de vida, quando a plasticidade cerebral é maior, sendo caracterizado por uma sequência de mudanças com evolução de movimentos simples e desorganizados para tarefas mais complexas e organizadas²⁰, experiências vivenciadas neste período, são indispensáveis para a adequada função neural justificando a importância da estimulação e intervenção precoce da criança²¹.

A intervenção precoce é aquela realizada em crianças de risco ou já apresentando distúrbios ou deficiências do desenvolvimento, devendo ser iniciada até o quarto mês de idade e realizada até os 5 anos^{6,22}. Esta deve ser composta por atendimentos multidisciplinares, os quais visam uma melhor qualidade de vida para a criança, promovendo redução dos atrasos no desenvolvimento, melhoria das condições motoras e das alterações emergentes, além da prevenção de agravamento funcional^{22,23}.

A equipe multiprofissional deve executar a intervenção de acordo com as necessidades da criança, respeitando suas individualidades, capacidades e potencialidades, estimulando a mesma realizar interações funcionais e ambientais, contribuindo assim, para o seu desenvolvimento²⁴.

Diante da possibilidade do vírus Zika ser mais um fator etiológico para a microcefalia, malformação impactante no desenvolvimento motor da criança, e ainda, a necessidade de ampliar os conhecimentos dos profissionais de saúde e da população sobre o assunto, o objetivo do presente estudo foi realizar uma revisão sistemática, buscando verificar a influência do vírus Zika na incidência da microcefalia, o consequente atraso no desenvolvimento motor da criança e as possíveis propostas de intervenção precoce.

MATERIAIS E MÉTODOS

Os artigos foram selecionados após extensa pesquisa nas bases de dados eletrônicas: National Library of Medicine (PubMed), Medical Subject Headings, Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS), Medical Literature Analysis and Retrieval System Online (MEDLINE), Biblioteca Cochrane, PEDro e Science Direct, referente aos anos de 2006 a 2016. As seguintes palavras-chaves foram utilizadas em todas as bases: *microcephaly*, *vírus Zika*, *early intervention*, e para o Medical Subject Headings (MeSH) foram adicionados os termos específicos: *microcephaly and vírus Zika*, *microcephaly and early intervention*, *microcephaly and vírus Zika and early intervention*.

Os critérios utilizados na seleção dos artigos para revisão foram: o tipo de desenho do

estudo (revisão sistemática, série de casos, estudos retrospectivos, revisão clínica e experimental), o idioma (inglês, espanhol e português) e o fator de impacto do periódico (JCR) maior ou igual a um. Para a seleção e análise dos artigos de revisão sistemática foi utilizada a orientação do Manual Cochrane²⁵, e, para artigos experimentais a proposta foi utilizar a escala PEDro, onde a pontuação maior que três²⁶ deveria ser alcançada para inclusão no estudo.

Inicialmente, os três pesquisadores de forma independente e cegada selecionaram os artigos baseados em títulos e resumos, excluindo aqueles que não atendiam os critérios de inclusão. Em caso de discordância os pesquisadores leram juntos os artigos na íntegra e, após discussão, determinaram a seleção final. Assim, o estudo foi desenvolvido em três etapas conforme descrito na figura 1.

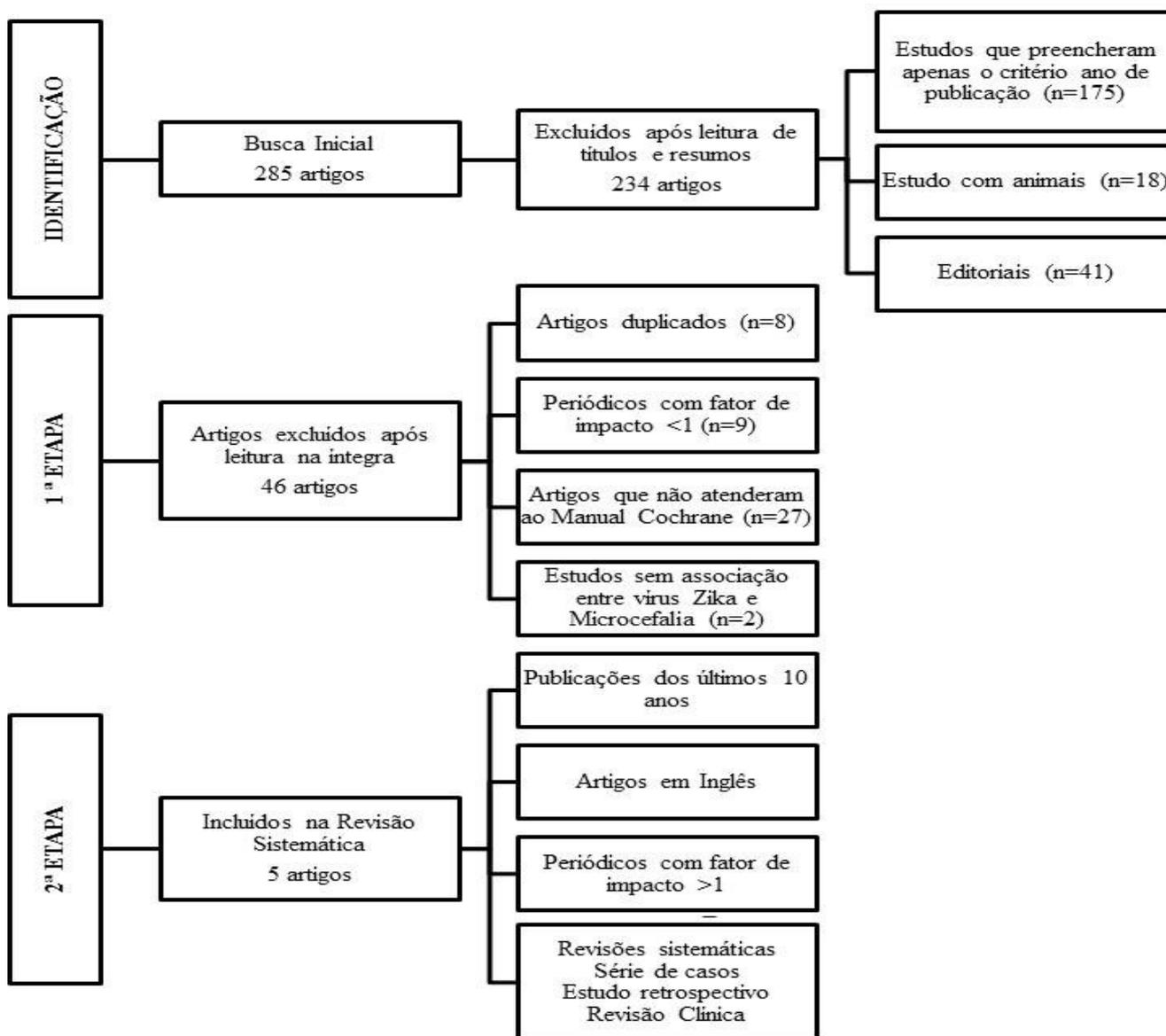


Figura 1. Etapas da seleção dos estudos para a revisão sistemática

RESULTADOS

A pesquisa eletrônica da literatura incluiu publicações até dezembro de 2016 usando as palavras chaves citadas anteriormente, totalizando 285 artigos. A seleção final foi definida em consenso e resultou na inclusão de apenas 5 artigos relacionando a influência do vírus Zika na incidência de microcefalia, o consequente atraso do desenvolvimento motor e intervenção precoce específica para a microcefalia. Um estudo tipo retrospectivo desenvolvido na Polinésia Francesa, onde se confirmou oito casos de microcefalia associada à infecção materna pelo vírus Zika; dois estudos no Brasil, um estudo série de casos com análise de tecidos em cinco casos, e, uma revisão sistemática analisando

dados epidemiológicos do surto do vírus a nível mundial, sintomas, frequência, complicações e manifestações; um no Canadá, revisão clínica relacionando a microcefalia com risco de atraso no desenvolvimento da criança e a necessidade da intervenção precoce; e um na Suíça, revisão sistemática da literatura sobre a transmissão não vetorial do vírus Zika e as consequentes alterações como a microcefalia (Figura 1). Os artigos selecionados foram publicados em periódicos indexados com fator de impacto entre 1.585 e 44.002 (JCR). A Tabela 1 apresenta dados sobre os aspectos metodológicos, resultados, local de desenvolvimento dos estudos e o fator de impacto do periódico

Tabela 01. Dados dos estudos selecionados para a revisão sistemática

AUTOR	TÍTULO	TIPO DO ESTUDO	TIPO DE ANÁLISE	RESULTADOS	PAÍS DE ORIGEM	FATOR DE IMPACTO
Cauchemez, et al. (2016)	Association between Zika virus and microcephaly in French Polynesia, 2013–15: a retrospective study	Estudo Retrospectivo	Foram analisados os resultados sorológicos dos casos de microcefalia de pacientes que haviam sido encaminhados para o centro especializado em diagnóstico pré-natal na Polinésia Francesa entre o período de 01 de setembro de 2013 a 31 de julho de 2015.	Foram confirmados 383 casos de infecção pelo vírus Zika, entre eles oito casos de microcefalia foram identificados, sendo que sete ocorreram até o quarto mês de gestação. A prevalência de microcefalia no primeiro trimestre foi de dois casos (95% IC 0-8) por 10.000 neonatos, e o risco de microcefalia associada à infecção pelo vírus Zika foi de 95 casos (34-191) por 10.000 mulheres infectadas.	Polinésia Francesa	44.002

AUTOR	TÍTULO	TIPO DO ESTUDO	TIPO DE ANÁLISE	RESULTADOS	PAÍS DE ORIGEM	FATOR DE IMPACTO
Martines et al. (2016)	Pathology of congenital Zika syndrome in Brazil: a case series	Série de casos	Foram analisados três casos fatais e dois abortos espontâneos associados à infecção pelo vírus Zika. As amostras incluídas foram avaliadas por exame histopatológico, ensaios imunohistoquímicos utilizando anticorpo do vírus Zika e ensaios de RT-PCR.	Os tecidos de todos os cinco casos foram positivos para o RNA do vírus Zika através do teste RT-PCR e as análises de sequência mostraram cepas do vírus Zika isoladas no Brasil durante 2015.	Brasil	44.002
Grischott et al. (2016)	Non-vector-borne transmission of Zika virus: A systematic review	Revisão Sistemática	Revisão sistemática da literatura sobre a transmissão não-vetorial do vírus Zika, nas bases de dados eletrônicas PubMed, Embase, CINAHL e Scopus com o objetivo de avaliar as rotas de transmissão do vírus Zika	A transmissão materna foi a mais descrita, apresentando alterações infantis como microcefalia, calcificação intracraniana e morte fetal. Houve apenas uma descrição de transmissão através de mordida de macaco. Foram encontrados artigos descrevendo sobre a presença de vírus Zika na urina, em sêmen, saliva, sangue e leite materno.	Suíça	1.61

AUTOR	TÍTULO	TIPO DO ESTUDO	TIPO DE ANÁLISE	RESULTADOS	PAÍS DE ORIGEM	FATOR DE IMPACTO
Harris (2015)	Measuring head circumference: Update on infant microcephaly	Revisão Clínica	Revisão nas bases de dados PubMed e EMBASE, sobre a importância da realização da medida da circunferência cefálica nos lactentes, principalmente, para os casos de microcefalia e a necessidade da intervenção precoce.	O perímetro cefálico atípico coloca o desenvolvimento da criança em risco. Podendo desenvolver atraso intelectual, paralisia cerebral, atraso de linguagem, alterações oftalmológicas, musculoesquelética, doenças cardíacas, renais e urinárias.	Canadá	1.585
Paixão et al. (2016)	History, Epidemiology and Clinical Manifestations of Zika: A Systematic Review	Revisão Sistemática	Pesquisa nas bases: MEDLINE, Embase e Global Health Library, boletins epidemiológicos e alertas da OMS, buscou analisar os dados epidemiológicos dos surtos de vírus Zika em todo o mundo, os sintomas, a frequência, as complicações e as manifestações.	Houve um aumento vinte vezes maior de casos de microcefalia no Brasil em 2015. 74% das mães relataram erupções cutâneas no primeiro e segundo trimestre da gestação	Brasil	4.138

DISCUSSÃO

Diversos estudos referentes ao surto do vírus Zika no Brasil com suas possíveis complicações durante a gestação foram encontradas na literatura, entretanto, escassos foram os estudos que relacionam as alterações do desenvolvimento motor da criança com microcefalia e a intervenção precoce. Além disso, nenhum estudo experimental abordando a relação entre o vírus Zika, a microcefalia e a intervenção precoce, foi encontrado, o que indica a necessidade de mais estudos sobre o

tema e com critérios metodológicos padronizados.

Os artigos selecionados abordaram os sintomas da infecção pelo vírus Zika, o surto da infecção, achados clínicos, formas de transmissão e prevenção do contágio^{11,18,27-29} e, apenas um artigo foi encontrado mencionando a intervenção precoce em crianças com microcefalia, porém, não relacionada à infecção pelo vírus Zika¹⁸.

O estudo de Paixão et al.²⁸ relaciona os principais sintomas apresentados durante a

infecção pelo vírus Zika, sendo esses: erupção cutânea, febre, artralgia, conjuntivite, mialgia e dor de cabeça, corroborando com diversos estudos epidemiológicos^{13,30-34}, além de distúrbios neurológicos, como a Síndrome de Guillain-Barré^{27,28,33}.

Os estudos de Paixão et al.²⁸ e Grischott et al.²⁹, abordam a importância do tipo de transmissão do vírus. Ambos demonstraram a presença do vírus no sêmen, na urina, na saliva, no sangue, no leite materno, e o de Grischott et al.²⁹ relatou ainda a transmissão através de mordida de macaco contaminado pelo vírus. Estes concluíram que a transmissão não vetorial tem papel importante na disseminação do vírus, causando grande impacto social, além de importantes implicações para a saúde pública como a prevenção e o controle do vírus. Considerando tais achados, pesquisas com medicamentos antivirais e a criação de vacina contra o vírus são fundamentais e estão sendo realizadas, no entanto, ainda não existe tratamento específico apenas cuidados como: permanecer em repouso, hidratação e nutrição adequada, além do uso de anti-inflamatórios para aliviar os sintomas³⁵.

Como prevenção, medidas de proteção devem ser adotadas em áreas de risco como: redução vetorial com a eliminação de focos para o desenvolvimento do mosquito, o uso de roupas compridas, uso de repelentes, as gestantes devem evitar viajar para áreas endêmicas e homens que residem ou passam temporariamente em regiões infectadas devem usar preservativos durante as relações sexuais^{35,36}.

O estudo retrospectivo de Cauchemez et al.²⁷ analisou os casos de microcefalia após o surto da infecção pelo vírus Zika na Polinésia

Francesa, entre o período de setembro de 2013 a julho de 2015, buscando associar os casos à infecção pelo vírus. Durante esse período foram confirmados 383 casos de infecção pelo vírus Zika, sendo identificados oito casos de microcefalia, e destes, sete ocorreram até o quarto mês de gestação. Esses achados indicam uma possível associação entre a infecção pelo vírus Zika e a microcefalia. Ademais, estima-se que o risco de microcefalia aumenta cerca de 1% quando as mães são infectadas durante o primeiro trimestre da gravidez. Dessa forma, são de extrema importância as medidas preventivas contra a infecção pelo vírus.

No período do surto da infecção pelo vírus Zika, em 2015, no Brasil, foi notificado o aumento vinte vezes maior de casos de microcefalia, porém, a relação causal entre o vírus Zika e a microcefalia não é totalmente consensual²⁸. Nos anos anteriores ao surgimento do vírus Zika no Brasil, o número médio de notificações de microcefalia em recém-nascidos era de 200, e após o surto foi 20 vezes maior³⁷. Entretanto, a verdadeira incidência de microcefalia no Brasil, antes do surto do vírus Zika, pode ter sido subestimada, em especial no Nordeste, dificultando a adequada notificação dos casos, devido aos fatores socioeconômicos, entre outros, a desnutrição materna-infantil³⁸.

No estudo de série de casos, realizado no Brasil após o surto do vírus Zika em 2015, Martines et al.¹¹ verificaram três casos fatais (dois recém-nascidos e um bebê de dois meses) e dois abortos espontâneos que foram associado à infecção pelo vírus Zika. A análise por meio do teste RT-PCR mostrou presença do RNA do vírus Zika nos tecidos de todos os cinco casos, e antígenos virais foram localizados em células

gliais e neurônios, associados à microcalcificações nos três casos fatais com microcefalia. Os antígenos também foram vistos em vilosidades coriônicas de uma das placentas, e ainda, as análises de sequência mostraram cepas do vírus Zika isoladas no Brasil durante o ano de 2015. Dessa forma, os achados do estudo indicam fortes evidências da ligação entre o vírus Zika e diferentes malformações congênitas incluindo microcefalia, artrogripose, além de abortos espontâneos. Para Boeuf et al.³⁹ a microcefalia está relacionada a infecção das células progenitoras neurais humanas, as quais têm seu crescimento atenuado pelo vírus, causando os principais sintomas apresentados pelos indivíduos infectados.

Nos achados do exame de ressonância magnética de crianças com microcefalia e provável infecção materna pelo vírus Zika durante a epidemia no Brasil, demonstraram alterações nos giros (diminuição, polimicrogiria e paquigiria); alterações de lobo frontal, ventriculomegalia, alteração no corpo caloso, do cerebelo e tronco encefálico. A tomografia computadorizada indicou diminuição do volume cerebral, malformação cortical, calcificações corticais e subcorticais na substância branca, ventriculomegalia, hipoplasia do cerebelo e de tronco encefálico. As crianças apresentaram desproporção craniofacial, associada ou não com uma protuberância occipital e um excesso de pele no couro cabeludo¹². O estudo de Harris¹⁸ demonstrou ainda alterações oftalmológicas e musculoesqueléticas, doenças cardíacas, renais, urinárias, epilepsia, paralisia cerebral, atraso intelectual e de linguagem. Tais achados indicam a possibilidade de atraso no desenvolvimento neuropsicomotor, sendo

necessário o acompanhamento e possível intervenção precoce, buscando a adequação e/ou adaptações do desenvolvimento motor da criança.

No Brasil, ainda em 2015, considerando o surto de nascimentos de crianças com microcefalia, o governo federal lançou o Plano Nacional de Enfrentamento à Microcefalia, desenvolvendo protocolos de orientações para as mulheres em idade fértil, gestantes, puérperas e recém-nascidos com microcefalia¹⁵. Também foi desenvolvida a Diretriz de Estimulação Precoce para crianças de zero a três anos com atraso no desenvolvimento neuropsicomotor decorrente de microcefalia, com o objetivo de auxiliar os profissionais da saúde^{1,5}. É extremamente importante a estimulação da criança, para que ela desenvolva ao máximo suas potencialidades²⁰, entretanto, não foi encontrado artigo experimental sobre a intervenção precoce na população acometida pela microcefalia por infecção pelo vírus Zika. Apenas o estudo de Harris¹⁸ incluído no presente estudo, abordou a importância da intervenção precoce em crianças com microcefalia, porém sem associação da infecção materna pelo vírus Zika. Cabe ressaltar que a microcefalia existe desde há muito tempo, com as suas alterações e complicações, em especial, para o desenvolvimento motor, justificando a necessidade da intervenção precoce descrita por Harris¹⁸. Dessa forma a intervenção precoce se aplica a todas as crianças com diagnóstico de microcefalia, incluindo as acometidas pelo vírus Zika, a fim de prevenir, melhorar e/ou diminuir o possível atraso do desenvolvimento.

Considerando o importante impacto da problemática na saúde pública, devido ao aumento do número de crianças com

microcefalia, bem como o futuro geral dessa população e de seus familiares, é de extrema importância que estudos sejam desenvolvidos para que seja minimizado tal impacto. Faz-se necessário, estratégias de acompanhamento, tratamento, estimulação, adaptações e inclusão das crianças com microcefalia, bem como, a capacitação de profissionais e orientações aos pais, familiares e cuidadores.

CONCLUSÃO

Diante das evidências, parece haver relação da infecção materna pelo vírus Zika com a ocorrência da microcefalia e, de acordo com as alterações apresentadas pelas crianças acometidas, considera-se a importância do diagnóstico precoce das alterações do desenvolvimento motor, bem como, a inclusão da criança com microcefalia, e ainda, daquelas cujas mães tiveram a infecção, em programas de intervenção precoce, a fim de minimizar e/ou prevenir maiores sequelas.

Ademais, é de fundamental importância que mais estudos sejam realizados, buscando mais subsídios, para se inferir quais medidas são mais eficazes na detecção, prevenção e intervenção precoce no atraso de desenvolvimento motor causado pela microcefalia por infecção do vírus Zika.

REFERÊNCIAS

- 1 Ministério da Saúde (BR). Plano Nacional de Enfrentamento à Microcefalia no Brasil: Protocolo de vigilância e resposta à ocorrência de microcefalia relacionada à infecção pelo vírus Zika. Ministério da Saúde; 2015.
- 2 Wu J, Huang DY, Ma JT, Ma YH, Hu YF. Available Evidence of Association between Zika Virus and Microcephaly. *Chin Med J*. 2016;129:2347-56.
- 3 Wang JN, Ling F. Zika Virus Infection and Microcephaly: Evidence for a Causal Link. *Int. J. Environ. Res. Public Health*. 2016;13:1031.

- 4 Brasil. Ministério da Saúde. Portaria nº 204, de 17 de fevereiro de 2016. Lista Nacional de Notificação Compulsória de doenças, agravos e eventos de saúde pública nos serviços de saúde públicos e privados em todo o território nacional. *Diário Oficial da União*. 2016 fev. 17; Seção 1. p. 37.

- 5 Ministério da Saúde (BR). Protocolo de atenção à saúde e resposta a ocorrência de microcefalia relacionada à infecção pelo vírus Zika. Ministério da Saúde; 2015.

- 6 Tudella E. Tratamento precoce no desenvolvimento neuromotor de crianças com diagnóstico sugestivo de paralisia cerebral [dissertação]. Rio de Janeiro: Universidade Gama Filho; 1989.

- 7 Ashwal S, Michelson D, Plawner L, Dobyns WB. Practice parameter: evaluation of the child with microcephaly (an evidence-based review): report of the quality standards subcommittee of the american academy of neurology and the practice committee of the child neurology society. *Neurology*. 2009;73(11): 887-97.

- 8 Ministério da Saúde (BR). Centro de Operações de Emergências em Saúde Pública sobre Microcefalias. Monitoramento dos casos de microcefalia no Brasil. Informe epidemiológico nº 13. Brasília: Ministério da Saúde, 2016.

- 9 Melo ASO, Malinger G, Ximenes R, Szejnfeld PO, Sampaio SA, Filippis AMB. Zika virus intrauterine infection causes fetal brain abnormality and microcephaly: tip of the iceberg? *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2016;47(1): 6-7.

- 10 Ministério da Saúde (BR). Centro de Operações de Emergências em Saúde Pública sobre Microcefalias. Monitoramento dos casos de microcefalia no Brasil. Informe epidemiológico nº 25. Brasília: Ministério da Saúde, 2016.

- 11 Martines RB, Bhatnagar J, Ramos AO, Davi HPF, Iglezias SD, Kanamura CT, et al. Pathology of congenital Zika syndrome in Brazil: a case series. *Lancet*. 2016; 388(10047): 898-904.

- 12 Aragão MFV, Linden VVD, Brainer-Lima AM, Coeli RR, Rocha MA, Silva OS, Carvalho MDCG, Linden AVD, Holanda AC et al. *BMJ*. 2016;353:1901

- 13 Sampathkumar P, Sanchez JL. Zika virus in the Americas: a review for clinicians. *Mayo Clin Proc*. 2016;91(4): 514-21.

- 14 Gulland A. Zika virus is a global public health emergency, declares WHO. *BMJ*. 2016;352:i657.

- 15 Liuzzi G, Puro V, Lanini S, Vairo F, Nicastri E, Capobianchi MR et al. Zika virus and microcephaly: is the correlation, causal or coincidental? *New Microbiol*. 2016; 39 (2): 83-85.

- 16 Ministério da Saúde (BR). Diretrizes de estimulação precoce: crianças de zero a 3 anos com atraso no desenvolvimento neuropsicomotor decorrente de microcefalia. Ministério da Saúde; 2016.
- 17 Ministério da Educação e do Desporto(BR). Diretrizes educacionais sobre estimulação precoce. Brasília: MEC/Unesco, 1995.
- 18 Harris SR. Measuring head circumference: Update on infant microcephaly. *Can. Fam. Physician.* 2015;61:680-84.
- 19 Nicolau CM, Marques Costa APB, Hazime HO, Krebs VL. Desempenho motor em recém-nascidos pré-termo de alto risco. *Rev Bras Cresc e Desenv Hum* 2011; 21(2): 327-34.
- 20 Willrich A, Azevedo CCF, Fernandes JO. Desenvolvimento motor na infância: influência dos fatores de risco e programas de intervenção. *Rev Neurocienc.* 2008;17(1):51-56.
- 21 Pereira H, Souza JA, Braz ALO. Aspectos psicomotores de crianças com atraso de desenvolvimento neuropsicomotor que frequentam o programa de estimulação essencial do caesp - centro atendimento educacional especializado em educação especial. *Rev Cient Emersão.* 2015;1(1): 20-57.
- 22 Blauw-Hospers C H. A systematic review of the effects of early Intervention on motor development [tese]. Groningen: Universidade de Groningen; 2010.
- 23 Ministério da Saúde (BR). Diretrizes educacionais sobre estimulação precoce. Brasília: Ministério da Educação / Organização das Nações Unidas para Educação, Ciência e Cultura; 1995.
- 24 Ribeiro J, Beltrame TS, Crepaldi MA, Moraes MVM. A clínica de fisioterapia como contexto de desenvolvimento infantil: levantamento bibliográfico e discussão conceitual. *Fisioter Mov, Curitiba,* 2006;19(4):41-8.
- 25 Higgins J, Green S. editors. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions: version 5.1.0* [Internet]. The Cochrane Collaboration, 2011 [acesso em 2016 maio 21]. Disponível em: <<http://www.cochrane-handbook.org>>
- 26 Sampaio RF, Mancini MC. Estudos de revisão sistemática: Um guia para síntese criteriosa da evidência científica. *Braz J Phys Ther.* 2007; 11(1): 83-89.
- 27 Cauchemez S, Besnard M, Bompard P, Dub T, Guillemette-Artur P, Eyrolle-Guignot D, et al. Association between Zika virus and microcephaly in French Polynesia, 2013–15: a retrospective study. *Lancet.* 2016; 387(10033) : 2125-32.
- 28 Paixão ES, Barreto F, Teixeira Maria da Glória, Costa Maria da Conceição N, Rodrigues LC. History, Epidemiology, and Clinical Manifestations of Zika: A Systematic Review. *AJPH.* 2016;106(4): 606-12.
- 29 Grischott F, Puhan M, Hatz C, Schlagenhauf P. Non-vector-borne transmission of Zika virus: A systematic review. *Travel Med Infect Dis.* 2016; 14 (4): 313-30.
- 30 Antunes de Brito CA, Moraes de Brito CC, Oliveira AC, Rocha M, Atanásio C, Asfora C. Zika in Pernambuco: rewriting the first outbreak. *Rev Soc Bras Med Trop.*2016; 49(5):553-58.
- 31 Chen Y, Chen C, Lin C, Chen S. Prenatal Ultrasound Findings of Pregnancy Associated with Zika Virus Infection. *J Med Ultrasound.* 2016; 24(3): 89-92.
- 32 Gebre Y, Forbes N, Gebre T. Zika virus infection, transmission, associated neurological disorders and birth abnormalities: A review of progress in research, priorities and knowledge gaps. *Asian Pac J Trop Biomed.* 2016; 6(10): 815-24.
- 33 Maguiña C, Galán-Rodas E. El virus Zika: una revisión de literatura. *Acta Med Peru.* 2016;33(1): 35-41.
- 34 Moghadam SRJ, Bayrami S, Moghadam SJ, Golrokhi R, Pahlaviani FG, SeyedAlinaghi S. Zika virus: A review of literature. *Asian Pac J Trop Biomed* 2016; 6(12): 989–994.
- 35 Hajra A, Bandyopadhyay D, Hajra SK. Zika virus: a global threat to humanity: a comprehensive review and current developments. *N Am J Med Sci.* 2016; 8(3):123-28.
- 36 Schram P C F. Zika virus e saúde pública. *J Hum Growth Dev.* 2016; 26(1): 7-8.
- 37 Possas C. Zika: what we do and do not know based on the experiences of Brazil. *Epidemiol Health.* 2016; 38: 1-7.
- 38 Silva ACS, Moreira JM, Romanelli RMC, Teixeira AL. Zika virus challenges for neuropsychiatry. *Neuropsychiatr Dis Treat.* 2016;12: 1747-60.
- 39 Boeuf P, Drummer HE, Richards JS, Scoullar MJL, Beeson JG. The global threat of Zika virus to pregnancy: epidemiology, clinical perspectives, mechanisms, and impact. *BMC Medicine.* 2016; 14(112): 1-9.