

# Modelagem computacional da infecção por Zika vírus e seus efeitos no crescimento cefálico fetal

Alexsandro Pattiele Rosa Guimarães<sup>1</sup>, Flávia de Souza Bastos<sup>1</sup>,  
Bernardo Martins Rocha<sup>1</sup>, Bárbara de Melo Quintela<sup>1</sup>, Ruy Freitas Reis<sup>1</sup>,  
Marcelo Lobosco<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Universidade Federal de Juiz de Fora, Campus Juiz de Fora - Juiz de Fora, MG, Brasil

alexsandro.pattiele@estudante.ufjf.br

{flavia.bastos,bernardomartinsrocha}@ufjf.br

{barbara.quintela, ruy.reis, marcelo.lobosco}@ufjf.br

**Abstract.** *Understanding fetal infection by the Zika virus (ZIKV) is essential to explain alterations in brain development, particularly in head circumference growth observed in congenital Zika syndrome. Given the limitations of in vivo studies, computational models emerge as noninvasive alternatives. In this work, we propose a coupled mathematical model that integrates the immuno-viral dynamics of ZIKV infection with a head circumference growth model based on the Gompertz law. The results show qualitative agreement with the literature, reproducing viral dynamics, the interferon-mediated immune response, and deviations in head circumference growth.*

**Resumo.** *Compreender a infecção fetal pelo vírus Zika (ZIKV) é fundamental para explicar alterações no desenvolvimento cerebral, especialmente no crescimento da circunferência cefálica observado na síndrome congênita associada ao ZIKV. Diante das limitações de estudos in vivo, modelos computacionais surgem como alternativas não invasivas. Neste trabalho, propõe-se um modelo matemático acoplado que integra a dinâmica imuno-viral do ZIKV a um modelo de crescimento da circunferência cefálica baseado na lei de Gompertz. Os resultados apresentam concordância qualitativa com a literatura, reproduzindo a dinâmica viral, a resposta imune mediada por interferons e os desvios no crescimento da circunferência cefálica.*

## 1. Introdução

O vírus Zika (ZIKV) é um arbovírus da família *Flaviviridae*, transmitido principalmente pelo mosquito *Aedes aegypti*. Embora identificado em 1947 e inicialmente associado a quadros clínicos leves ou assintomáticos [Campos et al. 2016], surtos recentes, em especial o ocorrido no Brasil em 2015, estabeleceram sua associação com graves alterações no desenvolvimento fetal. A infecção materna pelo ZIKV durante a gestação foi relacionada ao surgimento da Síndrome Congênita do Zika (SCZ) [Mlakar et al. 2016], caracterizada por microcefalia e outras alterações neurológicas, evidenciando o neurotropismo do vírus [Group 2016].

A transmissão vertical é o principal mecanismo associado a desfechos adversos. O ZIKV, assim como outros patógenos do grupo TORCH [Parker et al. 2020], é

capaz de atravessar a interface materno-fetal por meio da exploração de vulnerabilidades placentárias e infectar células-tronco neurais, comprometendo processos essenciais do desenvolvimento cerebral, como proliferação, migração e diferenciação celular, além de induzir apoptose e perdas estruturais significativas [Marcelino et al. 2023, Brugnara et al. 2024]. Esses efeitos dependem fortemente do momento gestacional da infecção, uma vez que o desenvolvimento neural ocorre por eventos altamente coordenados [Moore et al. 2020, de Andrade Filho and Pereira 2015].

A transferência materna de imunoglobulina G (IgG) constitui um importante mecanismo de proteção imunológica fetal, porém torna-se efetiva principalmente nos estágios mais avançados da gestação [Chucri et al. 2010]. A principal resposta imunológica fetal ao ZIKV envolve a produção de interferon beta ( $IFN-\beta$ ), uma proteína produzida pelo organismo que regula e fortalece a resposta do sistema imunológico, que limita a replicação viral e é induzida predominantemente por astrócitos, células da glia do sistema nervoso central responsáveis pelo suporte metabólico e estrutural aos neurônios [Stokes et al. 2025]. No entanto, a indução dessa resposta é restrita em células-tronco neurais e, como a diferenciação e a presença abundante de astrócitos ocorrem apenas a partir da décima quarta semana de gestação, infecções no primeiro trimestre tendem a resultar em danos mais severos ao desenvolvimento cerebral. Além disso, a ativação de vias inflamatórias e pró-apoptóticas pode contribuir para o comprometimento do desenvolvimento neural [Gratton et al. 2020].

A investigação direta desses mecanismos é limitada pelas dificuldades de estudos *in vivo*. Nesse contexto, a modelagem computacional surge como uma alternativa não invasiva para investigar a dinâmica imuno-viral do ZIKV e seus impactos sobre o desenvolvimento cerebral fetal. Além da formulação do modelo, o trabalho inclui um processo de calibração dos parâmetros com base em curvas de referência populacionais. Inicialmente, foram ajustados os parâmetros associados ao crescimento cefálico em condições não infecciosas, estabelecendo o cenário controle. Em seguida, os parâmetros relacionados à infecção foram calibrados para reproduzir diferentes níveis de comprometimento do desenvolvimento fetal, conforme os padrões da base [INTERGROWTH-21<sup>st</sup> 2014]. Com base nesse procedimento, este trabalho desenvolve e avalia um modelo matemático acoplado para analisar os efeitos da infecção pelo ZIKV em diferentes estágios gestacionais, refletidos em alterações mensuráveis como a circunferência cefálica.

## 2. Métodos

### 2.1. Modelo intra-hospedeiro

O modelo intra-hospedeiro baseia-se em formulações clássicas de dinâmica viral, tomando como referência o modelo proposto por [Best and Perelson 2018]. A partir desse modelo, são introduzidas extensões para representar um organismo em desenvolvimento, incorporando crescimento celular, resposta imune inata mediada por interferons e os efeitos da infecção ao longo da gestação.

O modelo é descrito por um sistema de cinco equações diferenciais ordinárias (EDOs), que representam as populações de células suscetíveis ( $C$ ), células infectadas não produtivas em fase de eclipse ( $E$ ), período em que ainda não ocorre liberação de novas partículas virais, células infectadas produtivas ( $I$ ), partículas virais livres ( $V$ ) e a

concentração de interferons ( $F$ ). As equações do modelo são dadas por

$$\left\{ \begin{array}{l} \frac{dC}{dt} = r_C^{\text{eff}}(V, F) C \left( 1 - \frac{C}{C_{\text{max}}} \right) - \frac{\beta_{\text{eff}}(t) C V}{1 + \phi F}, \\ \frac{dE}{dt} = \frac{\beta_{\text{eff}}(t) C V}{1 + \phi F} - k_E E - \delta_E E, \\ \frac{dI}{dt} = k_E E - \delta I, \\ \frac{dV}{dt} = p_{\text{eff}}(F) I - \delta_V V, \\ \frac{dF}{dt} = \text{frac}_{\text{IFN}}(t) k_F I - d_F F, \end{array} \right. \quad (1)$$

onde  $C_{\text{max}}$ ,  $\phi$ ,  $k_E$ ,  $\delta_E$ ,  $\delta$ ,  $\delta_V$ ,  $k_F$  e  $d_F$  são parâmetros e  $r_C^{\text{eff}}$ ,  $\beta_{\text{eff}}$ ,  $p_{\text{eff}}$  e  $\text{frac}_{\text{IFN}}$  são funções a serem detalhadas a seguir.

Em relação à formulação original proposta por [Best and Perelson 2018], que descreve a dinâmica entre células-alvo, células infectadas e partículas virais por meio de um sistema simplificado, o presente modelo incorpora extensões para representar o contexto do desenvolvimento fetal. Em particular, foram introduzidos termos de crescimento celular, a separação entre fases de eclipse e produtiva, a modelagem explícita da resposta imune mediada por interferons, a modulação temporal da taxa de infecção associada à transferência materna de IgG e a influência combinada da carga viral e da resposta imune sobre a dinâmica celular.

Dessa forma, a equação das células suscetíveis inclui um termo de crescimento logístico limitado por  $C_{\text{max}}$ , representando a capacidade máxima do tecido neural ao final da gestação. A taxa de crescimento é modulada por uma taxa efetiva dependente da carga viral e da concentração de interferons, isto é

$$r_C^{\text{eff}}(V, F) = r_C \exp \left[ - \left( \gamma_V \frac{V}{V + K_V} + \gamma_F \frac{F}{F + K_F} \right) \right], \quad (2)$$

capturando o efeito inibitório combinado do vírus e da resposta imune sobre o crescimento celular.

A infecção celular é governada por uma taxa efetiva dependente do tempo,  $\beta_{\text{eff}}(t)$ , modulada pela concentração de interferons. A variação temporal dessa taxa é dada por

$$\beta_{\text{eff}}(t) = \beta [1 - N_{\text{max}} S(t)], \quad \text{com} \quad S(t) = \frac{1}{1 + e^{-a_S(t-t_{50})}}, \quad (3)$$

representando o efeito progressivo da transferência materna de IgG ao longo da gestação.

As células infectadas em fase de eclipse progridem para o estado produtivo à taxa  $k_E$  e decaem à taxa  $\delta_E$ , enquanto as células infectadas produtivas sofrem decaimento natural à taxa  $\delta$ . A produção viral é modulada pela ação dos interferons, sendo descrita por uma taxa efetiva

$$p_{\text{eff}}(F) = \frac{p}{1 + \left( \frac{F}{K_p} \right)}, \quad (4)$$

enquanto a redução da carga viral ocorre à taxa  $\delta_V$ .

A dinâmica dos interferons é descrita por um termo de produção proporcional ao número de células infectadas produtivas e por um termo de decaimento natural. A produção é modulada por uma fração temporal  $\text{frac}_{\text{IFN}}(t)$ ,

$$\text{frac}_{\text{IFN}}(t) = 0.15 w_{14}(t) [1 - w_{24}(t)] + 0.30 w_{24}(t), \quad (5)$$

onde

$$w_{14}(t) = \frac{1}{1 + e^{-(t-98)/5}}, \quad w_{24}(t) = \frac{1}{1 + e^{-(t-168)/5}}. \quad (6)$$

As funções  $w_{14}(t)$  e  $w_{24}(t)$  descrevem de forma contínua a progressão da gliogênese, processo de formação das células gliais, ao longo da gestação. Os coeficientes utilizados representam, de forma aproximada, a fração de astrócitos presentes na população neural, principais responsáveis pela produção de interferons.

## 2.2. Modelo de crescimento biológico

O crescimento da circunferência cefálica ao longo da gestação é descrito com base na teoria de [Gompertz 1825], adequada para processos biológicos com comportamento assintótico. A formulação básica é dada por

$$\frac{dCC}{dt} = k CC \ln\left(\frac{A}{CC}\right), \quad (7)$$

onde  $CC$  representa a circunferência cefálica fetal,  $A$  o valor assintótico máximo e  $k$  a taxa basal de crescimento.

Para incorporar os efeitos da infecção, o modelo é estendido por meio de um fator efetivo dependente do tempo e por uma variável  $D$  que descreve o dano celular acumulado. Então, o sistema acoplado é dado por

$$\begin{cases} \frac{dCC}{dt} = k CC \ln\left(\frac{A}{CC}\right) \mathcal{F}(t), \\ \frac{dD}{dt} = \frac{\max(C_{\text{ref}}(t) - C, 0)}{C_{\text{max}}}, \end{cases} \quad (8)$$

onde  $C_{\text{ref}}(t)$  representa a trajetória de referência da população celular no cenário controle, obtida na ausência de infecção, e utilizada para quantificar o desvio induzido pelo processo infeccioso. Note que a equação da variável  $D$  introduz um acoplamento entre os modelos (1) e (8) através da variável  $C$ , permitindo relacionar a perda celular induzida pela infecção ao comprometimento do crescimento cefálico.

O fator efetivo de crescimento é definido como

$$\mathcal{F}(t) = \max(F_{CC}, 1 - \alpha_D D \text{sens}(t) - k_{\text{shock}} \text{shock}(t)), \quad (9)$$

onde o termo de choque descreve o impacto agudo inicial da infecção. O termo de choque temporal é dado por

$$\text{shock}(t) = \begin{cases} \exp\left(-\frac{t - t_{\text{infec}}}{\tau_{\text{shock}}}\right), & t \geq t_{\text{infec}}, \\ 0, & t < t_{\text{infec}}, \end{cases} \quad (10)$$

representando um efeito transitório cujas consequências persistem por meio do dano acumulado. A sensibilidade do crescimento cefálico ao dano celular depende do estágio gestacional e é descrita por

$$\text{sens}(t) = s_1 (1 - s_{14}(t)) + s_2 s_{14}(t) (1 - s_{27}(t)) + s_3 s_{27}(t), \quad (11)$$

onde as funções de transição

$$s_{14}(t) = \frac{1}{1 + e^{-(t-98)/5}}, \quad s_{27}(t) = \frac{1}{1 + e^{-(t-189)/5}} \quad (12)$$

garantem transições contínuas entre os regimes de sensibilidade, permitindo capturar diferenças nos impactos da infecção conforme o momento gestacional.

Ressalta-se que a Equação (7) corresponde à formulação clássica do modelo de Gompertz. As Equações (8)-(11) constituem extensões propostas neste trabalho, introduzidas para incorporar os efeitos da infecção, do dano celular acumulado e da dependência temporal associada ao estágio gestacional. Essas modificações permitem relacionar explicitamente a dinâmica celular intra-hospedeiro ao comprometimento do crescimento da circunferência cefálica fetal.

### 2.3. Descrição dos dados

Neste trabalho, foram utilizados dados da base [INTERGROWTH-21<sup>st</sup> 2014] como referência observacional para a calibração e avaliação dos cenários simulados. Essa base constitui um projeto internacional multicêntrico voltado à construção de padrões de crescimento fetal e neonatal a partir de populações consideradas de baixo risco obstétrico, com acompanhamento longitudinal e protocolos padronizados de coleta. Em particular, foram empregadas as curvas de circunferência cefálica expressas em termos de escores- $Z$ , os quais representam o desvio, em unidades de desvio padrão, em relação à média populacional para cada idade gestacional. Foram consideradas as curvas associadas aos escores  $Z = 0, -1, -2$  e  $-3$ , correspondendo, respectivamente, ao crescimento médio esperado e a diferentes níveis de comprometimento progressivo do desenvolvimento cefálico, permitindo relacionar quantitativamente os efeitos da infecção a padrões clínicos reportados na literatura.

### 2.4. Calibração

A calibração dos parâmetros do modelo foi conduzida em duas etapas complementares. Na primeira etapa, foram calibrados os parâmetros do modelo de Gompertz no cenário controle,  $A$ ,  $k$  e  $t_0$ . Na segunda etapa, foram ajustados os parâmetros associados aos efeitos da infecção sobre o crescimento cefálico,  $\alpha_D$ ,  $s_1$ ,  $s_2$ ,  $s_3$ ,  $k_{\text{shock}}$  e  $\tau_{\text{shock}}$ . Esse procedimento estabelece uma referência baseada no cenário controle, permitindo interpretar os efeitos da infecção como desvios em relação à dinâmica basal.

Inicialmente, o crescimento da circunferência cefálica no cenário controle foi calibrado com base na solução analítica do modelo de [Gompertz 1825],

$$CC(t) = A \exp\left[-\exp\left(-k(t - t_0)\right)\right], \quad (13)$$

com os parâmetros ajustados a dados da base [INTERGROWTH-21<sup>st</sup> 2014] para o escore  $Z = 0$ . A condição inicial do modelo é dada por

$$CC_0 = A \exp[-\exp(-k(t_{\text{ini}} - t_0))], \quad t_{\text{ini}} = 28 \text{ dias.} \quad (14)$$

Em seguida, os parâmetros associados aos cenários infecciosos foram ajustados com base nas curvas da INTERGROWTH-21<sup>st</sup>, combinando a minimização do erro médio quadrático (MSE) [Seber and Lee 2003] com uma avaliação qualitativa das trajetórias simuladas. Foram considerados cenários de infecção iniciados no primeiro, segundo e terceiro trimestres gestacionais, associados, respectivamente, a comprometimentos severo, moderado e leve do crescimento cefálico, compatíveis com escores- $Z$  de referência ( $Z = -3, -2$  e  $-1$ ).

## 2.5. Implementação computacional e simulações

O sistema de equações diferenciais ordinárias foi resolvido por integração numérica utilizando a interface `odeint` da biblioteca SciPy. A calibração dos parâmetros foi realizada por meio de métodos de mínimos quadrados, empregando `curve_fit` para o ajuste da solução analítica do modelo de Gompertz e rotinas de otimização para os cenários infecciosos.

Foram considerados quatro cenários de simulação: um cenário controle, sem infecção, e três cenários infecciosos, correspondentes a infecções iniciadas no primeiro (28 dias), segundo (98 dias) e terceiro (189 dias) trimestres gestacionais. As simulações foram realizadas no intervalo de 28 a 280 dias de gestação, permitindo a comparação dos efeitos do momento da infecção sobre a dinâmica imuno-viral e o crescimento da circunferência cefálica. O início da infecção em cada cenário foi controlado por meio da definição de um tempo específico de ativação viral, a partir do qual a carga viral passa a influenciar a dinâmica do sistema. Antes desse instante, a carga viral efetiva é considerada nula, impedindo a ocorrência de infecção celular e a ativação dos termos imuno-inflamatórios. Dessa forma, a variação desse parâmetro permite simular infecções em diferentes estágios da gestação, mantendo inalterados os demais parâmetros do modelo.

## 3. Resultados

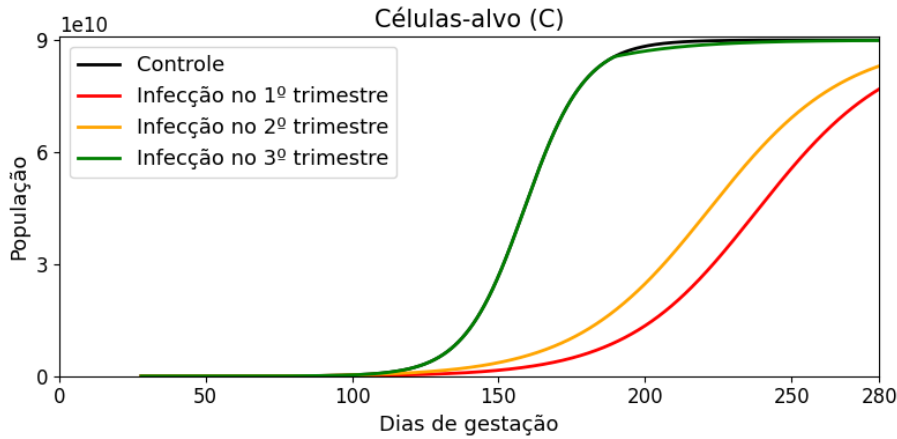
### 3.1. Dinâmica imuno-viral fetal

Os valores adotados para os parâmetros do modelo imuno-viral e do acoplamento com o crescimento cefálico estão apresentados na Tabela 1 e foram utilizados em todas as simulações. Devido à escassez de dados quantitativos sobre a dinâmica imuno-viral fetal, parte desses parâmetros foi definida com base em considerações qualitativas, com o objetivo de reproduzir comportamentos dinâmicos biologicamente plausíveis.

**Tabela 1. Parâmetros utilizados no modelo imuno-viral e no acoplamento com o crescimento cefálico fetal.**

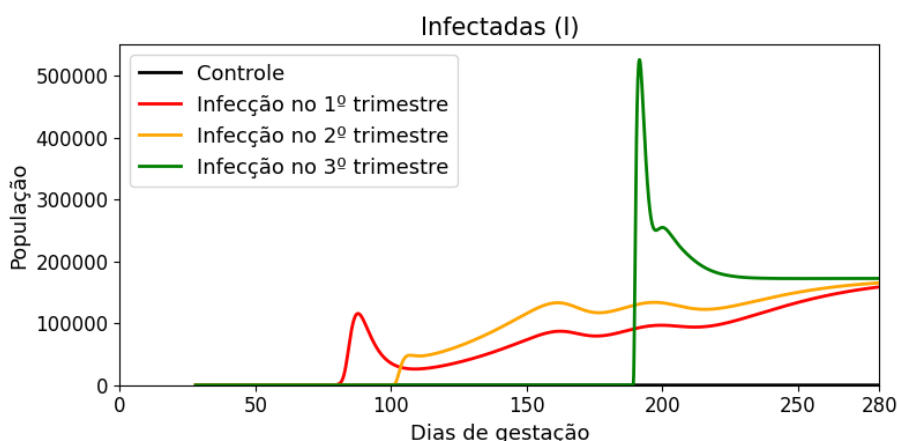
Parâmetro	Valor	Unidade	Parâmetro	Valor	Unidade
$r_C$	0.09635	dia <sup>-1</sup>	$p$	800	dia <sup>-1</sup>
$C_{\max}$	$9.0 \times 10^{10}$	–	$c$	0.8	dia <sup>-1</sup>
$\gamma_V$	0.6	–	$k_F$	0.1	dia <sup>-1</sup>
$\gamma_F$	0.4	–	$d_F$	2.0	dia <sup>-1</sup>
$K_V$	$10^6$	–	$\phi$	0.2	–
$K_F$	1000	–	$K_p$	125	–
$\beta$	$4 \times 10^{-10}$	dia <sup>-1</sup>	$N_{\max}$	0.7	–
$k_E$	0.5	dia <sup>-1</sup>	$a_S$	0.15	dia <sup>-1</sup>
$\delta_E$	0.1	dia <sup>-1</sup>	$t_{50}$	200	dias
$\delta$	0.8	dia <sup>-1</sup>	$F_{CC}$	0.35	–

A Figura 1 apresenta a dinâmica das células-alvo para os diferentes cenários de infecção. Observa-se que infecções iniciadas em estágios mais precoces da gestação produzem reduções mais pronunciadas na população celular, enquanto infecções tardias resultam em perturbações mais limitadas em relação ao cenário controle.



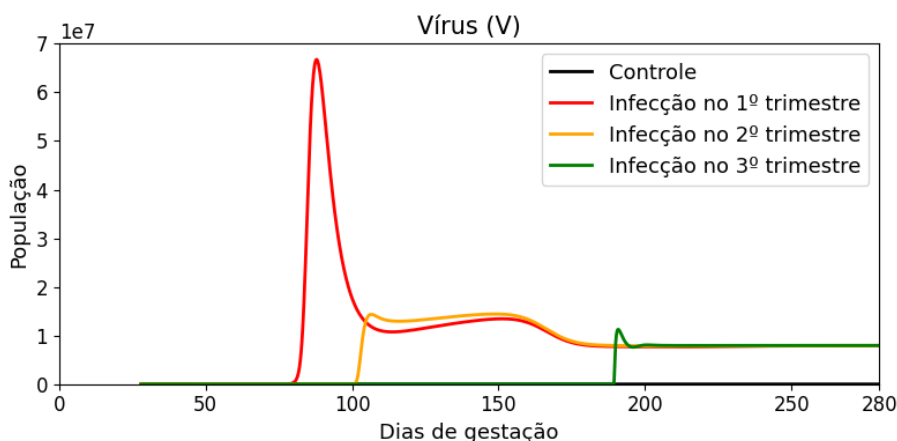
**Figura 1. Dinâmica das células-alvo ( $C$ ) para os diferentes cenários de infecção.**

A evolução das células infectadas produtivas é mostrada na Figura 2. Em todos os cenários, observa-se um pico associado ao início da infecção, seguido por uma dinâmica modulada pela resposta imune. Infecções tardias tendem a gerar picos mais abruptos, enquanto infecções precoces apresentam dinâmicas mais prolongadas e persistência residual de células infectadas, em concordância com evidências observacionais [Noronha et al. 2018, Tabata et al. 2016, Miner et al. 2016].



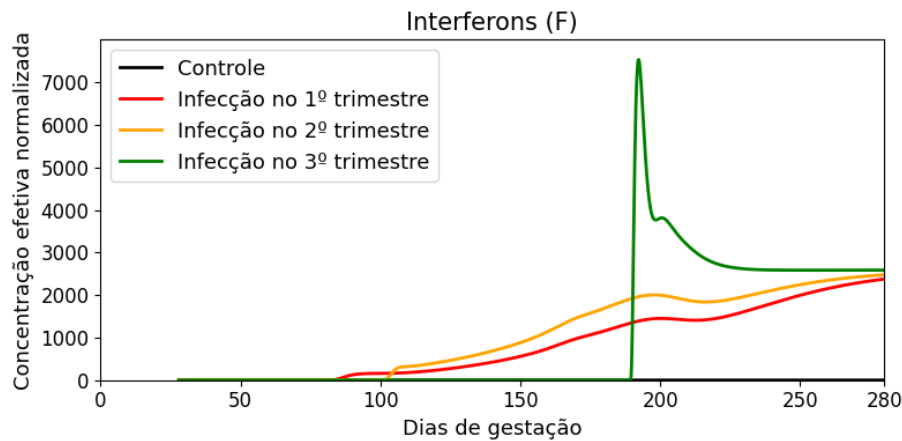
**Figura 2. Evolução temporal da população de células infectadas produtivas ( $I$ ).**

A dinâmica da carga viral é apresentada na Figura 3. Infecções precoces resultam em picos virais mais elevados e sustentados, enquanto infecções tardias produzem picos mais contidos e de menor duração, refletindo o amadurecimento progressivo da resposta imune fetal e a maior eficácia dos mecanismos antivirais [Stokes et al. 2025, Chucrí et al. 2010].



**Figura 3. Dinâmica da população de partículas virais livres ( $V$ ).**

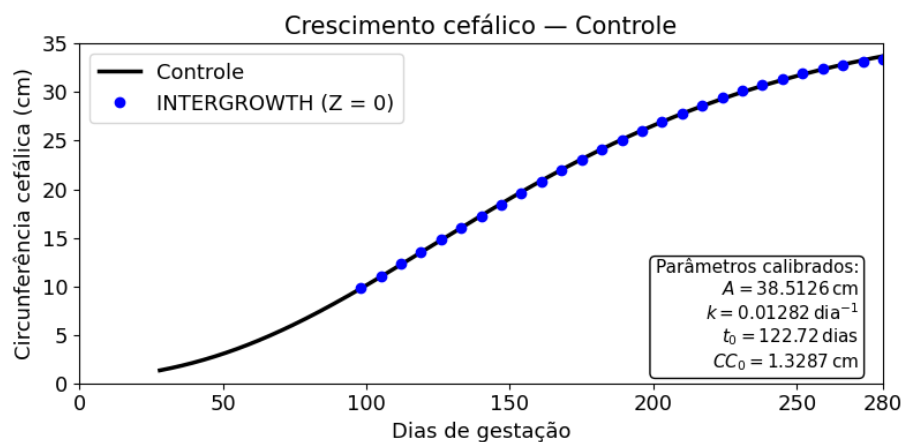
A resposta imune mediada por interferons é mostrada na Figura 4. Observa-se uma resposta mais intensa e rápida em infecções tardias, enquanto infecções precoces apresentam produção mais gradual. Os valores representam uma concentração efetiva, utilizada para modelar o impacto funcional do  $IFN-\beta$  na dinâmica viral.



**Figura 4. Evolução temporal da concentração efetiva de interferons ( $F$ ).**

### 3.2. Calibração do modelo de crescimento da circunferência cefálica

A calibração do crescimento da circunferência cefálica no cenário controle é apresentada na Figura 5, evidenciando bom acordo entre a curva ajustada do modelo de Gompertz e os dados da INTERGROWTH-21st, na qual também se encontram indicados os valores dos parâmetros calibrados, estabelecendo a trajetória de referência.



**Figura 5. Calibração do crescimento da circunferência cefálica no cenário controle.**

As Figuras 6-8 mostram as trajetórias de crescimento cefálico para infecções iniciadas no primeiro, segundo e terceiro trimestres. O modelo reproduz trajetórias compatíveis com os escores- $Z$  de referência da INTERGROWTH-21st, associando infecções precoces a comprometimentos mais severos e infecções tardias a desvios mais leves, com boa concordância quantitativa avaliada pelo MSE, cujos valores encontram-se indicados em cada uma das figuras correspondentes.

De forma geral, os resultados indicam que o modelo é capaz de reproduzir, de maneira qualitativa, a dinâmica imuno-viral fetal previamente observada, com infecções precoces mais prolongadas e picos virais mais elevados e duradouros, e infecções tardias mais abruptas e contidas, refletindo o amadurecimento progressivo da resposta imune fetal em

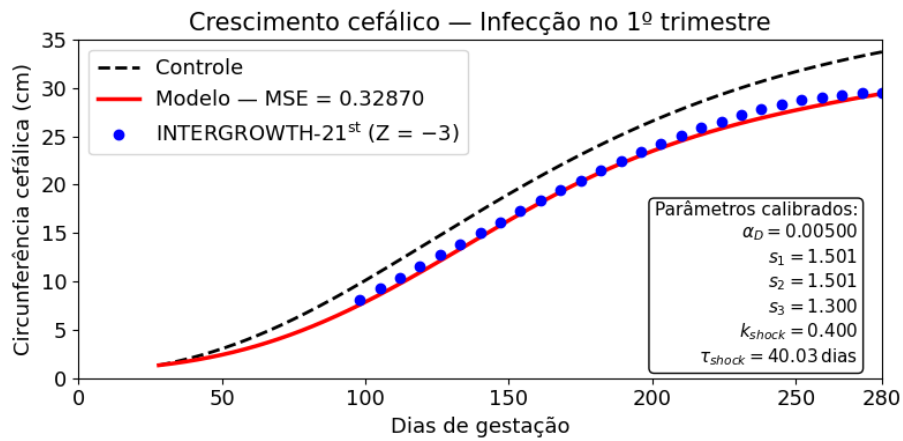


Figura 6. Crescimento da circunferência cefálica para infecção no primeiro trimestre ( $Z = -3$ ).

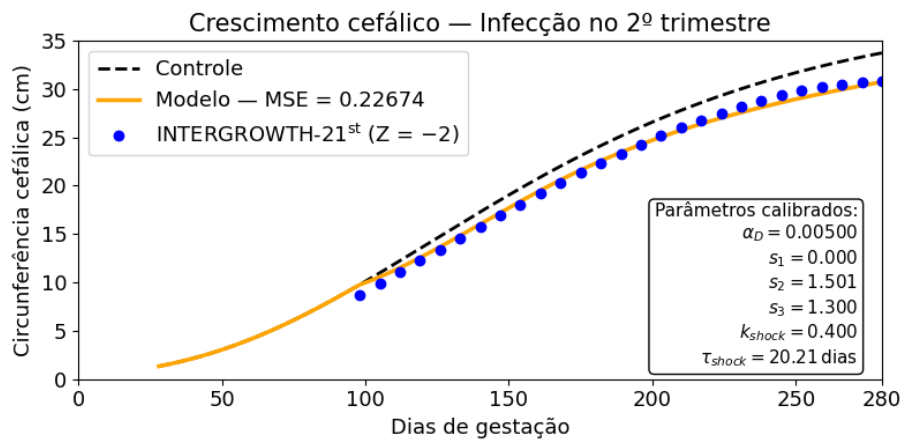


Figura 7. Crescimento da circunferência cefálica para infecção no segundo trimestre ( $Z = -2$ ).

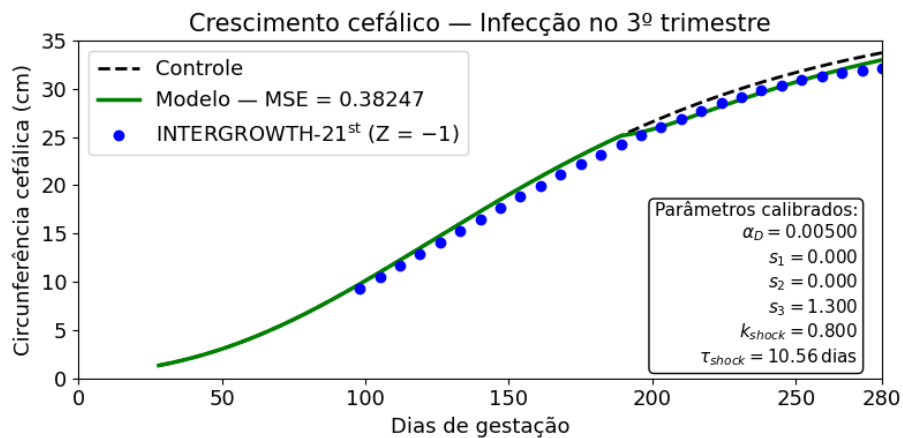


Figura 8. Crescimento da circunferência cefálica para infecção no terceiro trimestre ( $Z = -1$ ).

concordância com a literatura [Noronha et al. 2018, Tabata et al. 2016, Miner et al. 2016, Stokes et al. 2025, Chucri et al. 2010], e, de maneira quantitativa, trajetórias de crescimento cefálico compatíveis com curvas de referência, capturando diferenças relevantes associadas ao momento gestacional da infecção.

#### 4. Conclusões

Neste trabalho, foi desenvolvido um modelo matemático acoplado para investigar a infecção fetal pelo ZIKV e seus efeitos sobre o crescimento da circunferência cefálica. A abordagem baseia-se na dinâmica imuno-viral proposta por [Best and Perelson 2018], integrando replicação viral, resposta imune inata mediada por interferons e dano celular acumulado a um modelo de crescimento cefálico fundamentado na teoria de Gompertz [Gompertz 1825]. Essa formulação permite analisar de forma integrada a dependência dos desfechos do crescimento cefálico em relação ao momento gestacional da infecção.

O modelo foi implementado computacionalmente por meio da integração numérica de sistemas de equações diferenciais ordinárias acopladas, utilizando o algoritmo LSODA. As simulações reproduzem comportamentos qualitativamente consistentes com a base teórica do modelo, indicando maior comprometimento do crescimento cefálico em infecções iniciadas em estágios gestacionais mais precoces. Além disso, as trajetórias simuladas apresentam boa concordância com as curvas de referência do banco de dados [INTERGROWTH-21<sup>st</sup> 2014], sugerindo consistência com dados observacionais disponíveis.

As principais limitações do estudo referem-se à escassez de dados quantitativos para validação direta da dinâmica imuno-viral fetal e à representação simplificada da dinâmica celular neural, modelada por uma única população, sem distinção explícita de tipos celulares relevantes, como a microglia, que desempenha papel fundamental na resposta imune desde fases iniciais da gestação [Stokes et al. 2025]. Como perspectivas futuras, destacam-se a realização de análises de sensibilidade e a incorporação de dados mais robustos, visando aprimorar a calibração, a robustez quantitativa e a capacidade preditiva do modelo proposto.

#### Referências

- Best, K. and Perelson, A. S. (2018). Mathematical modeling of within-host zika virus dynamics. *Immunological reviews*, 285(1):81–96.
- Brugnara, D., Silva, A. A. M., Karlburger, A. E., Ertal, D. D., Andrade, G. A. A., Mello, R. L. C. d. M., Ferreira, L. S. D., Lobo, H. C., Gavião, A. E. V., Macedo, Â. E. S. P., et al. (2024). Aspectos fisiopatológicos relacionados ao desenvolvimento de microcefalia durante a gestação de mulheres portadoras de Zika vírus.
- Campos, G. C., Sardi, S. I., Sarno, M., and Brites, C. (2016). Zika virus infection, a new public health challenge.
- Chucri, T. M., Monteiro, J., Lima, A., Salvadori, M., Junior, J. K., and Miglino, M. A. (2010). A review of immune transfer by the placenta. *Journal of reproductive immunology*, 87(1-2):14–20.
- de Andrade Filho, E. P. and Pereira, F. C. F. (2015). Anatomia geral.

- Gompertz, B. (1825). Xxiv. on the nature of the function expressive of the law of human mortality, and on a new mode of determining the value of life contingencies. in a letter to francis baily, esq. frs &c. *Philosophical transactions of the Royal Society of London*, (115):513–583.
- Gratton, R., Tricarico, P. M., Agrelli, A., Colaço da Silva, H. V., Coêlho Bernardo, L., Crovella, S., Campos Coelho, A. V., Rodrigues de Moura, R., and Cavalcanti Brandão, L. A. (2020). In vitro zika virus infection of human neural progenitor cells: meta-analysis of rna-seq assays. *Microorganisms*, 8(2):270.
- Group, M. E. R. (2016). Microcephaly in infants, Pernambuco state, Brazil, 2015. *Emerging infectious diseases*, 22(6):1090.
- INTERGROWTH-21<sup>st</sup> (2014). International fetal and newborn growth consortium for the 21st century (INTERGROWTH-21st). international standards for newborn weight, length, and head circumference by gestational age and sex: the newborn cross-sectional study of the intergrowth-21st project.
- Marcelino, B. L., Dos Santos, B. L., Doerl, J. G., Cavalcante, S. F., Maia, S. N., Arrais, N. M., Zin, A., Jeronimo, S. M., Queiroz, C., Hedin-Pereira, C., et al. (2023). Zika virus infection histories in brain development. *Disease Models & Mechanisms*, 16(7):dmm050005.
- Miner, J. J., Cao, B., Govero, J., Smith, A. M., Fernandez, E., Cabrera, O. H., Garber, C., Noll, M., Klein, R. S., Noguchi, K. K., et al. (2016). Zika virus infection during pregnancy in mice causes placental damage and fetal demise. *Cell*, 165(5):1081–1091.
- Mlakar, J., Korva, M., Tul, N., Popović, M., Poljšak-Prijatelj, M., Mraz, J., Kolenc, M., Resman Rus, K., Vesnaver Vipotnik, T., Fabjan Vodusek, V., et al. (2016). Zika virus associated with microcephaly. *New England Journal of Medicine*, 374(10):951–958.
- Moore, K. L., Persaud, T. V. N., and Torchia, M. G. (2020). *Embriología clínica*. Elsevier Health Sciences.
- Noronha, L. d., Zanluca, C., Burger, M., Suzukawa, A. A., Azevedo, M., Rebutini, P. Z., Novadzki, I. M., Tanabe, L. S., Presibella, M. M., and Duarte dos Santos, C. N. (2018). Zika virus infection at different pregnancy stages: anatomopathological findings, target cells and viral persistence in placental tissues. *Frontiers in microbiology*, 9:2266.
- Parker, E. L., Silverstein, R. B., Verma, S., and Mysorekar, I. U. (2020). Viral-immune cell interactions at the maternal-fetal interface in human pregnancy. *Frontiers in immunology*, 11:522047.
- Seber, G. A. and Lee, A. J. (2003). *Linear regression analysis*. John Wiley & Sons.
- Stokes, C., Whitmore, L. S., Moreno, D., Malhotra, K., Tisoncik-Go, J., Tran, E., Wren, N., Glass, I. A., Young, J. E., and Gale, M. (2025). The human neural cell atlas of zika virus infection in developing brain tissue. *Cell Reports Medicine*, 6(6).
- Tabata, T., Pettitt, M., Puerta-Guardo, H., Michlmayr, D., Wang, C., Fang-Hoover, J., Harris, E., and Pereira, L. (2016). Zika virus targets different primary human placental cells, suggesting two routes for vertical transmission. *Cell host & microbe*, 20(2):155–166.