

INFECÇÃO POR ZIKA VÍRUS E NASCIMENTO DE CRIANÇAS COM MICROCEFALIA: REVISÃO DE LITERATURA

ZIKA VIRUS INFECTION AND BIRTH OF CHILD WITH MICROCEPHALY: A LITERATURE REVIEW

Juliana Debei Herling¹, Rayssa Gabriele Vieira², Thiago Oliveira Freitas Becker³, Victor Augusto Ignacio de Souza⁴, Denise da Costa Boamorte Cortela⁵

RESUMO

Introdução: o Zika vírus (ZIKV) é um arbovírus pertencente ao gênero *Flavivirus* (família *Flaviviridae*), transmitido principalmente pelo mosquito *Aedes aegypti*. Identificado pela primeira vez em 1947 em macacos rhesus na floresta Zika de Uganda, ganhou destaque no Brasil a partir de 2015 por ter sido considerado possivelmente associado a um aumento registrado no número de casos de crianças nascidas com microcefalia no país. Objetivo: descrever as características epidemiológicas do ZIKV, suas manifestações clínicas e evolução, a relação do ZIKV com casos de microcefalia, diferenças de diagnóstico em relação a dengue e chikungunya, tratamento e medidas preventivas. Método: uma revisão da literatura foi feita a partir de buscas na Biblioteca Virtual em Saúde (BVS). Para a localização de artigos, foram considerados os termos "zika vírus", "zika", "infections by flaviviruses", "zika virus infection" e "microcephaly", sem delimitação de data. Resultados: foram encontrados 227 registros publicados até junho de 2016. Destes, foram selecionados 29 para esta revisão, considerando os critérios estabelecidos de busca da associação entre ZIKV e microcefalia. A partir dos artigos selecionados, oito referências citadas pelos autores sobre artigos de outras bases de dados e relevantes para a discussão também foram incluídas, totalizando 37 referências. Considerações finais: desde 2015 os estudos sobre a relação entre ZIKV e microcefalia foram aprimorados, porém, apesar de estabelecida a relação a partir de modelo murino, ainda se faz necessária a comprovação em prova humana. Os cientistas têm desenvolvido modelos animais para investigar os efeitos do vírus sobre o corpo. No futuro, o objetivo é descobrir, entre outros, as consequências do ZIKV sobre os tecidos infectados e porque o cérebro fetal pode ser especialmente vulnerável.

Palavras-chave: Zika Virus. Infecção pelo Zika virus. Microcefalia.

1. Jornalista pela Universidade Federal de Santa Catarina (UFSC); acadêmica de Medicina da Universidade do Estado de Mato Grosso (UNEMAT); Pesquisadora do Grupo de Ensino, Pesquisa e Extensão Baseado em Evidências Médicas (GEPEM).
2. Acadêmica de Medicina da UNEMAT.
3. Acadêmico de Medicina da UNEMAT; Pesquisador do GEPEM.
4. Acadêmico de Medicina da UNEMAT; Pesquisador do GEPEM.
5. Especialista em Odontopediatria; Mestre e Doutora em Ciências da Saúde; Professora e Coordenadora do Curso de Medicina da UNEMAT; Coordenadora do GEPEM.

Correspondência

Denise da Costa Boamorte Cortela
Departamento de Medicina – UNEMAT. Av. Santos Dumont, S/N, Cidade Universitária, Bairro DNER.
CEP: 78200-000. Cáceres - MT.

E-mail: denisecortela@hotmail.com

ABSTRACT

Introduction: Zika virus (ZIKV) is an arbovirus of the genus *Flavivirus* (Flaviviridae family), mainly transmitted by the mosquito *Aedes aegypti*. First identified in 1947 in rhesus monkeys in Zika forest Uganda, gained prominence in Brazil from 2015 as it was considered possibly associated with an increase registered in the case number of children born with microcephaly in the country. Objective: To describe the epidemiological characteristics of ZIKV, its clinical manifestations and evolution, the relation of ZIKV and cases of microcephaly, differences of diagnoses including dengue and chikungunya, treatment and preventive measures. Method: A literature review was made from searches in the Virtual Health Library (VHL). The terms used on search were "zika virus", "zika", "infections by flaviviruses", "zika virus infection" and "microcephaly", undated delimitation. Results: found 227 records until June 2016. Of these, 29 were selected for the review, considering the criteria of association between ZIKV and microcephaly. From the selected articles, eight references cited by the authors of articles from other databases and relevant to the discussion were also included – corresponding 37 references. Final considerations: Since 2015, studies about ZIKV linked to microcephaly were improved, however, although this link is established on murine model, it is still needed to prove this link in humans. Scientists have developed animal models to investigate the effects of the virus on the body. In the future, the goal is to discover, among others, ZIKV the consequences on the infected tissues and why the fetal brain may be especially vulnerable.

Keywords: Zika Virus. Zika Virus Infection. Microcephaly.

INTRODUÇÃO

O Zika vírus (ZIKV) é um arbovírus pertencente ao gênero *Flavivirus* (família *Flaviviridae*)^{1,2,3,4,5,6}. É transmitido principalmente pelo mosquito *Aedes aegypti*, o qual também transmite outras três doenças: dengue, chikungunya e febre amarela, presentes em todas as regiões tropicais e subtropicais. Em 2016, o ZIKV estava presente em 31 países nas Américas, além de na África e na região ocidental do Pacífico^{2, 4}.

Costuma-se relatar a transmissão do ZIKV pelo *A. aegypti*, que é o principal vetor no Brasil. Porém, o ZIKV também foi isolado a partir dos mosquitos *Aedes africanus*, *Aedes luteocephalus*, *Aedes albopictus*, *Aedes furcifer* e *Aedes vittatus*. Por isso, estudos ressaltam que outras espécies estão provavelmente envolvidas na transmissão do vírus¹³.

O ZIKV foi identificado pela primeira vez em 1947 em macacos rhesus na floresta Zika de Uganda – por isso a denominação. Na década de 1950, foi identificado em pessoas em Uganda e na República Unida da Tanzânia^{1,2,7,8,9,10,11}.

Ele ganhou destaque no Brasil a partir de 2015 por ter sido considerado possivelmente associado a um aumento registrado no número de casos de crianças nascidas com microcefalia no país^{8,10}. A microcefalia costuma ser causada por uma variedade de fatores genéticos e ambientais, tais como a síndrome de Down,

exposição a drogas, álcool ou toxinas no útero, toxoplasmose, sífilis, herpes ou rubéola durante a gravidez⁸.

As pesquisas sobre a provável relação entre a infecção por ZIKV e o aumento de casos de bebês com microcefalia apresentaram crescimento significativo porque possíveis implicações para mulheres grávidas exigem a abordagem rápida e baseada em evidências, determinando se existe, de fato, essa relação, e qual é o quadro clínico e epidemiológico¹². Essa demanda levou a Organização Mundial de Saúde (OMS) a declarar uma emergência de saúde pública de preocupação internacional^{9,10,13,14}. Este quadro justifica a produção de pesquisas e revisões constantes sobre o tema, a fim de atualizar a comunidade acadêmica e buscar respostas, entre outros, sobre a infecção pelo ZIKV, sua associação com a microcefalia e a atuação do vírus em tecidos humanos, com sua consequência.

Apesar de ter ganhado destaque no Brasil devido à possível relação com os casos de microcefalia, a primeira preocupação associada ao ZIKV no país relaciona-se à história de pacientes com sintomas de dengue entre novembro e dezembro de 2014, em especial no Nordeste, região em que médicos observaram o surto da doença^{13,15}. Tais sintomas foram causados pelo ZIKV, conforme comprovaram pesquisadores da Universidade Federal da Bahia em abril de 2015. A partir de então, outros estados brasileiros começaram a confirmar os casos de infecção de pacientes pelo vírus. Acredita-se que os pacientes o contraíram por duas razões: a população que não havia sido antes exposta a ele e houve a proliferação do vetor *Aedes aegypti*^{4,5,13}.

A transmissão interplacentária do ZIKV foi confirmada por meio de estudo brasileiro, ao analisarem amostra de placenta de uma gestante que apresentou sintomas compatíveis de infecção pelo vírus e aborto retido na 8ª semana de gestação¹⁶.

Em 11 de junho de 2016, outro estudo brasileiro, publicado na revista *Nature* e denominado *The Brazilian Zika virus strain causes birth defects in experimental models*, comprovou que o ZIKV causa microcefalia. A cepa brasileira foi batizada de ZIKV^{BR}. O estudo, feito com camundongos, mostra a restrição de crescimento intrauterino, incluindo os sinais de microcefalia, em modelo murino. Apesar de evidências clínicas, ainda não existe uma prova experimental direta mostrando que o ZIKV^{BR} causa defeitos de nascimento em crianças, mas este estudo também

mostrou que o ZIKV^{BR} infecta as células progenitoras corticais humanas, levando a um aumento da morte celular. Reportou, ainda, que a infecção de organoides no cérebro humano causa a redução das zonas de proliferação e interrompe as camadas corticais. Tais resultados indicam que o ZIKV^{BR} atravessa a placenta e provoca microcefalia. As células progenitoras corticais seriam, então, o alvo do vírus, e a indução da morte celular por apoptose e autofagia causaria os prejuízos ao desenvolvimento neurológico do feto¹.

MÉTODOS

Uma revisão da literatura foi feita a partir de buscas na Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), escolhida por reunir informações tanto históricas quanto atualizadas sobre o tema. Para a localização de artigos, foram considerados os termos "zika virus", "zika", "infecções por Flavivirus", "zika virus infection" e "microcephaly". Não foi estabelecida uma data limite por que o objetivo foi encontrar todos os artigos da BVS que associassem o ZIKV à microcefalia.

RESULTADOS

Foram encontrados 227 registros publicados até junho de 2016 que associavam ZIKV à microcefalia. Destes, foram selecionados 29 para esta revisão, considerando os critérios estabelecidos de busca da associação entre ZIKV e microcefalia. A partir dos artigos selecionados, outras oito referências citadas pelos autores sobre artigos de outras bases de dados e relevantes para a discussão também foram incluídas, totalizando 37 referências.

EPIDEMIOLOGIA

O ZIKV é um arbovírus envelopado com cadeia única de RNA de sentido positivo, que contém 10.794 nucleotídeos, os quais codificam 3.419 aminoácidos. É transmitido principalmente pelo mosquito *Aedes aegypti*^{4,9,14,17,18}.

A poliproteína codificada pelo genoma viral é clivada em três proteínas estruturais e sete não estruturais. Codifica proteínas estruturais: C (capsídeo), prM (precursor da proteína M, matriz) e proteína E (envelope); e não estruturais: NS1, NS2A, NS2B, NS3, NS4A, NS4B, NS5. As proteínas E e C estão expressas na superfície, enquanto o capsídeo é formado pela proteína C e o genoma pela

molécula de RNA^{4,14}. Diferentes variantes não apresentam mesma virulência ou transmissibilidade, como evidenciado nos surtos de Yap 2007, Senegal 1984, diferente da variante africana, em que a microcefalia não foi relatada¹⁰.

Artra² e Paixão et. al⁷ resgataram diversos estudos epidemiológicos, traçando uma narrativa cronológica do ZIKV. De acordo com os autores, o ZIKV foi isolado pela primeira vez em 1947 em um macaco rhesus na floresta Zika, em Entebbe, Uganda. O primeiro caso sintomático em humanos foi na Nigéria em 1954. Em 1956, foi confirmada em laboratório a transmissão do vírus pelo *A. aegypti*. Nas décadas de 1980 e 1990, foram detectados dezenas de casos esporádicos de infecção ZIKV em Uganda, Tanzânia, Serra Leoa, República Centro-Africana, Egito, Senegal e Nigéria.

Estudos filogenéticos dataram a transmissão do ZIKV da África para a Ásia em intervalo de confiança entre 1920 a 1960. No final da década de 1960, o vírus foi detectado pela primeira vez em mosquitos na Malásia. Na década de 1980, foram descritos casos na Indonésia, Índia, Tailândia, Filipinas e Vietnã².

Em 2007, o ZIKV causou a primeira epidemia notável na Ilha Yap, na Micronesia^{1,2,4,9,14,19}. Alguns pacientes apresentaram imunoglobulina M (IgM) positiva para o vírus da dengue, mas a detecção de RNA do ZIKV nos pacientes mostrou que se tratava de uma nova infecção². De 2013 a 2015, a estirpe asiática do vírus causou surtos na Nova Caledônia e na Polinésia Francesa¹, onde primeiramente foi notada a associação com síndrome de Guillain-Barré^{9,10}. Em 2013, o ZIKV chegou ao Brasil e se espalhou para outros países da América^{1,4,18}.

A comunicação oficial do ZIKV em território brasileiro deu-se pela OMS em 2015, ano em que o Ministério da Saúde do Brasil estimou média de 1,5 milhão de casos de infecção pelo vírus – número considerado elevado, se comparado aos 500 mil casos de dengue e 9,3 mil casos de chikungunya registrados pela Organização Pan-Americana de Saúde (OPAS) no mesmo ano².

A epidemia do ZIKV, no entanto, não se restringiu ao Brasil. Chegou a Colômbia, Suriname, Guatemala, México, Venezuela, Paraguai, Panamá, Barbados, Equador, El Salvador, Haiti, Honduras e Guiana Francesa^{2,9,14,18,20,21}. Ao todo, pelo menos 31 países da América registraram até 2016 transmissão ativa do vírus^{2,14}.

Acredita-se que o turismo contribuiu para a propagação do ZIKV em países da Europa e Oceania, além dos Estados Unidos, por meio de infecção de viajantes. Foram notificados casos de transmissão local na Itália, França, Argentina, Nova Zelândia e nos Estados Unidos, e a ausência do inseto vetor pode pressupor também uma contaminação por contato sexual². Em 2011 se deu o primeiro relato de transmissão sexual nos Estados Unidos, mais recentemente duas confirmações laboratoriais, também nos Estados Unidos^{9,14,18,19}. Durante o surto na Polinésia Francesa o vírus foi isolado no esperma, entretanto, não se sabe o tempo de sobrevivência dele nessas condições. O vírus também foi isolado no leite materno, mas transmissões por essa via não foram documentadas, diferente da transmissão associada às transfusões, relatadas^{9,18} também em dois relatos brasileiros¹⁸.

De acordo com a OPAS/OMS, 14 países/territórios apresentaram transmissão autóctone do ZIKV confirmada em janeiro de 2016²². Em fevereiro de 2016 a Organização Mundial da Saúde (OMS) declarou o surto ZIKV uma emergência de saúde pública internacional, pela possível ligação à microcefalia e outras síndromes neurológicas^{9,10,18}.

A associação entre ZIKV e o nascimento de crianças com microcefalia deu-se primeiramente no Nordeste, ainda em 2015. Em novembro daquele ano, o genoma do ZIKV foi detectado no líquido amniótico de duas mulheres grávidas na Paraíba e ambas haviam relatado sintomas condizentes com a infecção. As imagens de ultrassom dos fetos, normais até um mês após a provável contaminação pelo vírus, passaram a apresentar microcalcificações cerebrais e posterior confirmação de microcefalia, e amniocenteses descartaram outras causas genéticas. O resultado da técnica de reação em cadeia da polimerase (*Polymerase Chain Reaction - PCR*) quantitativa na amniocentese foi positivo para o ZIKV^{4,5,13,18,23,24}. Levando a alertas mundiais sobre a possível associação²⁴. A partir desta descoberta, outros achados foram sendo reportados no país, associando ZIKV a casos de microcefalia¹³.

Dados sobre grupo de 35 crianças com microcefalia nascidas entre agosto e outubro de 2015, em oito estados brasileiros, também mostraram a possível relação entre a infecção por ZIKV e casos de alteração neurológica. As mães de todas as 35 crianças viveram ou visitaram áreas afetadas pelo ZIKV durante a gestação. Do total, 25 crianças apresentaram microcefalia grave e 17 tiveram pelo menos uma anormalidade neurológica. Todos os pacientes também mostraram resultados

negativos para outras infecções congênitas, como sífilis, toxoplasmose, rubéola, citomegalovírus e herpes simplex^{15,18,19,25}.

Entre 2010 e 2014, a incidência de microcefalia era de, em média, 163 casos por ano no Brasil⁸. Em 15 junho de 2016, o Ministério da Saúde brasileiro confirmou, por meio de boletim epidemiológico, 1.581 casos de microcefalia e outras alterações do sistema nervoso. Estes casos ocorreram em 562 municípios, localizados em 25 unidades da federação e no Distrito Federal. Não existe registro de confirmação apenas no Acre²⁶.

Até junho de 2016, foram registrados também 3.308 casos descartados por apresentarem exames normais ou microcefalia e/ou malformações confirmadas por causas não infecciosas, ou por não se enquadrarem na definição de caso. Outros 3.047 permanecem em investigação. Ao todo, desde o início das investigações, em outubro de 2015, foram notificados 7.936 casos suspeitos de microcefalia em todo o Brasil. Desse total, 226 casos tiveram confirmação por critério laboratorial específico para o ZIKV²⁶.

O Brasil foi o primeiro a reportar esse aumento acentuado de crianças com microcefalia em possível associação ao ZIKV, apesar de que danos neurológicos e a síndrome de Guillain-Barré associados ao vírus já tivessem sido relatados a partir de casos na Polinésia Francesa^{3,9,10,13,14,18}.

Na Polinésia, uma análise retrospectiva identificou 17 casos de malformações no sistema nervoso central, incluindo microcefalia, em fetos e recém-nascidos a partir de março de 2014 a maio de 2015. Anticorpos (IgG) para Flavivirus foram encontrados em quatro mulheres em teste de sorologia, sugerindo infecção assintomática (nenhuma das gestantes havia apresentado a sintomatologia do ZIKV)²⁷.

MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

Estudos propõe que o ZIKV se replica em células dendríticas perto do ponto de inoculação de partida, deslocando-se, em seguida, para os nódulos linfáticos e para o sangue. A infecção é geralmente assintomática e autolimitada^{2,9,18,28,29} tendo resolução em 7 dias¹⁸. Aproximadamente 80% das pessoas não apresentam sintomas³.

O período de incubação é de 3 a 12 dias⁴. Quando há manifestação clínica, observam-se geralmente entre 2 a 7 dias cefaleia, dores musculares e articulares, febre baixa, erupção cutânea, conjuntivite e inflamação do lado de baixo da pálpebra^{1,2,4,8,9,10,14,18,19,28}. Dois, desses quatro sintomas definem um caso, para o Centro de Controle e Prevenção de Doenças (CDC)¹⁸. Podem ocorrer também anorexia, náuseas, vômitos, desconforto abdominal e diarreia^{2,4,14,18,19}. Doença severa e complicações hemorrágicas são muito raras^{4,9}.

O ZIKV pode causar síndromes neurológicas (meningite, meningoencefalite e mielite), conforme relatado no surto de 2013 da Polinésia Francesa^{11,18,20}. É incomum haver doença grave com necessidade de hospitalização, e óbitos são raros³.

Ainda em relação às síndromes neurológicas, estudos apontam que lactentes com microcefalia são mais susceptíveis à uma gama de alterações, tais como déficit de apreensão, alterações cinéticas, distúrbios de equilíbrio, alterações no desenvolvimento da fala e, principalmente, alterações oculares. Dentre essas, destaca-se atrofia da área da mácula, hipoplasia do nervo óptico, subluxação de cristalino, manchas pigmentares e, com menor frequência, coloboma bilateral de íris, uma malformação congênita³⁰.

As doenças dengue, chikungunya e zika transmitidas pelo *Aedes aegypti* podem ser muito parecidas nas fases iniciais^{4,9,18,19,28}. A diferenciação delas, de forma precisa, só é comprovada por meio de exame laboratorial, com a identificação do vírus²⁸. A Tabela 1 mostra as principais diferenças identificadas em relação aos sintomas.

Em comparação à sintomatologia de outras doenças exantemáticas, os achados relacionados ao ZIKV incluem um quadro exantemático mais acentuado e hiperemia conjuntival. No hemograma, não existe uma alteração significativa na contagem de leucócitos e plaquetas. Também, embora o desaparecimento dos sintomas ocorra em até sete dias após o início deles, em alguns pacientes, a artralgia pode persistir por quase um mês²⁹.

Tabela 1: Diferença de sintomas entre dengue, chikungunya e zika²⁸

	DENGUE	CHIKUNGUNYA	ZIKA
Febre	Alta (39° a 40°C) de início súbito. Dura geralmente de 2 a 7 dias.	Alta (acima de 39°C) de início repentino.	Febre baixa.
Sintomas iniciais	Pode ser assintomática ou causar sintomas como cefaleia, dores no corpo e articulações, prostração, fraqueza, dor atrás dos olhos, manchas vermelhas e coceira na pele. Perda de peso, enjoos e vômitos.	Frequência de dores intensas em especial nas articulações de pés e mãos. Cefaleia e dor nos músculos. Exantema maculopapular. A fase inicial tem duração média de 3 a 10 dias.	Exantema maculopapular de início agudo que pode ser acompanhado de hiperemia conjuntival sem secreção e sem coceira (mais frequentes). Artralgia, dores musculares, cefaleia e dor nas costas.
Evolução	Diminuição ou desaparecimento da febre entre o 3º e 7º dia. Evolui para a recuperação e cura, porém pode apresentar sinais de alarme (sangramentos em várias partes do corpo, queda da pressão arterial) evoluindo para forma grave e até óbito.	Maioria dos pacientes apresenta melhora. Recaída dos sinais pode ocorrer com o reaparecimento de dores nas articulações (fase subaguda); pode persistir por mais de três meses (fase crônica). Hemorragia grave é raramente observada.	Doença benigna e autolimitada, com os sinais e sintomas durando de 2 a 7 dias (média).

DIAGNÓSTICO

O diagnóstico de Zika é suspeitado de acordo com os sinais e sintomas apresentados pelo paciente, considerando a região em que o vírus circula de forma contínua. A confirmação é obtida por meio de identificação sorológica^{2,9,19,28}.

A infecção pelo ZIKV se confirma ao detectar o RNA pela PCR em amostras de soro durante os primeiros 5 a 7 dias da doença^{2,3,15,18,19}. Além disso, é possível determinar anticorpos IgM por técnica ELISA (*Enzyme-Linked Immunosorbent Assay*) e prova de detecção de anticorpos neutralizantes após quatro dias do início dos sintomas^{2,3,18,19}. O ZIKV pode ser detectado na saliva - útil quando a extração de sangue é complicada, como no caso de neonatos. Observa-se, porém, que a detecção do RNA pode ser negativa na saliva e positiva no sangue^{18,31}.

O diagnóstico laboratorial da infecção por ZIKV é dificultado ainda pela reação cruzada deste com outros flavivírus, tais como DEN 1, 2, 3 e 4, vírus do Nilo Ocidental e também o vírus da febre amarela. A reação cruzada mais comum ocorre entre as infecções do ZIKV e o vírus da dengue. Sendo assim, é fundamental diferenciar se há uma infecção pelo ZIKV ou qualquer outro vírus. São os dados clínicos que diferenciam os dados obscuros que por ventura possam surgir dos meios laboratoriais devido à reação cruzada. A infecção pelos vírus da dengue geralmente se manifesta com febre alta, dor de cabeça intensa, dor retro-ocular, artralgia e mialgia, além de náuseas, vômitos, linfonodomegalia ou erupção cutânea. Além disso, o período de incubação da dengue é de 4 a 10 dias, com duração dos sintomas por 2 a 7 dias, além do fato de que ao contrário da infecção pelo ZIKV, a dengue não é tipicamente associada com conjuntivite¹¹.

Em gestantes, a prova de PCR pode ser feita no líquido amniótico por amniocentese - recomendada a partir de 14 semanas de gestação^{2,3}. A PCR positiva sugere infecção intrauterina. Para recém-nascidos, podem ser testadas amostras também da placenta e cordão umbilical. Os títulos de anticorpos neutralizantes IgM anti-Zika devem ser quatro vezes maiores que o do vírus da dengue. Se forem menores, o resultado é inconclusivo².

Dessa forma, o diagnóstico laboratorial específico do ZIKV baseia-se na detecção de RNA viral a partir de espécimes clínicos. Recomenda-se que o exame do material seja realizado até o quinto dia do aparecimento dos sintomas. No Brasil, o exame preconizado é a técnica PCR, realizada em laboratórios de referência da rede do Sistema Único de Saúde (SUS)²⁹.

INFECÇÃO NA GESTAÇÃO, TRANSMISSÃO MATERNO FETAL E RELAÇÃO COM MICROCEFALIA

As gestantes podem ser infectadas pelo ZIKV em todos os trimestres. Não há evidências sugerindo que as gestantes sejam mais suscetíveis à infecção pelo ZIKV ou experimentem sintomas mais graves da doença durante a gestação³.

A transmissão materno-fetal do ZIKV durante a gestação já foi confirmada^{4,16}. Apesar de o RNA do ZIKV ter sido detectado em amostras patológicas de perdas fetais, não se sabe se o vírus causou as perdas fetais. Além disso, infecções pelo ZIKV foram confirmadas em crianças com microcefalia³.

O CDC, dos Estados Unidos, recomenda os seguintes teste para nascidos vivos com evidências de infecção materna ou fetal pelo ZIKV: exame histopatológico da placenta e do cordão umbilical, teste de RNA do ZIKV em tecido placentário ou umbilical congelado e teste de IgM e anticorpos neutralizados do ZIKV e da dengue no soro umbilical. Em caso de perda fetal ou em resultados de microcefalia fetal em até duas semanas após a viagem das gestantes para áreas de risco para transmissão do ZIKV, recomenda-se teste PCR e a coloração imuno-histoquímica³.

Segundo dados da OMS comentados no *Protocolo de vigilância e resposta à ocorrência de microcefalia e/ou alterações do sistema nervoso central (SNC)*, do Ministério da Saúde brasileiro, as microcefalias, como as demais anomalias congênitas, são definidas como alterações de estrutura ou função do corpo que estão presentes ao nascimento e são de origem pré-natal^{15,28,29}. Esta condição, na qual uma criança nasce com uma cabeça anormalmente pequena, pode acarretar problemas de desenvolvimento cerebral⁸. A microcefalia é detectada pela medida do crânio feita com pelo menos 24 horas após o nascimento e dentro da primeira semana de vida (até 6 dias e 23 horas). Ela é caracterizada quando o perímetro cefálico (PC) apresenta medida menor que menos dois desvios-padrões abaixo da média específica para o sexo e idade gestacional^{15,28,29}. A medida menor que menos três desvios-padrão é definida como microcefalia grave^{29,32}.

A medição do PC é feita com fita métrica não-extensível, na altura das arcadas supraorbitárias, anteriormente, e da maior proeminência do osso occipital, posteriormente. Os valores obtidos são registrados em gráficos de crescimento craniano para a construção da curva de cada criança, a qual é comparada aos valores de referência²⁹.

No Brasil, todas as anomalias congênitas reconhecidas são registradas no Sistema de Informação sobre Nascidos Vivos (SINASC), que recolhe informação sobre todos os nascidos vivos do país e estima-se que tenha cobertura de mais de 95%^{29,33}. Recomenda-se que todos os casos suspeitos de microcefalia relacionada ao ZIKV sejam relatados por meio do formulário de Registro de Eventos de Saúde Pública (RESP – Microcefalias)²⁹.

O Ministério da Saúde brasileiro, em última revisão sobre confirmação de casos de microcefalia, determinou que devem ser notificados os casos de recém-nascidos com menos de 37 semanas de idade gestacional, apresentando medida do

PC menor que menos 2 desvios-padrão, segundo a tabela do *Intergrowth*, para a idade gestacional e sexo. O RN com 37 semanas ou mais de idade gestacional, se apresentar medida do PC menor ou igual a 31,5 centímetros para meninas e 31,9 para meninos, equivalente a menor que menos 2 desvios-padrão para a idade do neonato e sexo, segundo dados da OMS³².

O *Intergrowth* é o estudo internacional de crescimento fetal e de prematuros. É desenvolvido simultaneamente por mais de 300 pesquisadores e clínicos em 18 países para estabelecer normas internacionais de crescimento, de modo a medir e melhorar o atendimento clínico para mães e crianças³².

PREVENÇÃO E TRATAMENTO

Como não existe, até o momento uma vacina para a doença, a OMS recomenda medidas de prevenção, como o controle da população do mosquito e a exposição limitada a este^{4,8,9,10,11,19}. As medidas de eliminação dos criadouros do mosquito incluem, entre outros, o não acúmulo de água em recipientes e de vasilhames em ambientes abertos, a verificação de caixas d'água, a checagem de entupimento de calhas e a colocação de areia em pratos de vasos de plantas^{7,28}.

Nos Estados Unidos, o CDC recomenda que todas as gestantes devem considerar a possibilidade de adiar viagens a áreas onde haja transmissão ativa do ZIKV. Se a gestante viajar para uma área onde haja transmissão ativa, ela deve ser aconselhada a seguir rigorosamente as medidas para evitar picadas de mosquitos^{3,4,9,10,18}. Recomenda-se às gestantes cujos parceiros são de regiões onde há ocorrência de surtos que suspendam as relações sexuais durante a gestação ou adotem práticas sexuais seguras^{18,34}.

As gestantes nas áreas afetadas pelo ZIKV também podem se proteger da picada dos mosquitos priorizando o uso de ar-condicionado, telas ou redes em ambientes fechados. Em ambientes abertos, podem usar camisas de manga comprida e calças compridas, roupas e acessórios tratados com permetrina e repelente de insetos^{4,10,15,18}. O Ministério da Saúde recomenda maior cuidado às gestantes. Segundo este, as gestantes devem realizar consultas periódicas uma vez por mês até a 28ª semana de gestação; a cada quinze dias entre a 28ª e 36ª semana; e semanalmente do início da 36ª semana até o nascimento do feto³⁵.

Estudos conduzidos em humanos indicam que o uso tópico de repelentes a base de n,n-Dietil-meta-toluamida (DEET) por gestantes é seguro^{4,19,29}. Repelentes e inseticidas devem estar registrados na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) e precisam ser usados conforme instruções descritas no rótulo²⁹.

Em casos de gestantes com evidências laboratoriais de ZIKV em soro ou líquido amniótico, deve-se considerar a realização de ultrassons seriados para monitorar a anatomia e o crescimento fetal a cada 3-4 semanas³. Com 14 a 20 semanas é possível a detecção de anormalidades, a microcefalia, entretanto, só após a 29 semana^{9,18}.

Não há nenhum tratamento específico antiviral para o ZIKV^{2,3,5,8,9,11,14,18,25}. O tratamento é sintomático e paliativo. A conduta indicada, de acordo com a OMS, é descansar, beber bastante líquido e tratar a dor e febre com medicamentos comuns, como analgésicos, anti-histamínicos e antitérmicos^{2,3,8,9,11}. Anti-inflamatórios não-esteroidais devem ser evitados até que se exclua a suspeita de dengue, para reduzir o risco de sangramento^{4,11,18}.

Em relação à microcefalia, também não há tratamento específico para a doença³². Crianças com critérios de microcefalia, de acordo com recomendações da PAHO/OMS, devem ser avaliadas e acompanhadas pela equipe médica para determinar a extensão dos prejuízos neurológicos e outras anormalidades. Entre os exames, devem ser feitos testes laboratoriais e radiológicos conforme o protocolo local. Também devem ser descartadas outras causas congênitas de microcefalia^{10,20,29}. Em relação ao aleitamento materno, os benefícios deste superam, até o momento, os riscos da transmissão do ZIKV³⁴.

No Brasil, como ação preventiva, a Sociedade Brasileira de Genética Médica estabeleceu a Força-Tarefa de Embriopatia pelo Zika (SBGM-ZETF), que reúne médicos de diversas especialidades. Esta equipe busca revisar casos incidentes de microcefalia e acompanhar nascidos de mães com suspeita de infecção pelo ZIKV durante a gestação¹⁵. Além disso, crianças com microcefalia também devem ser submetidas a avaliação oftalmológica de rotina para identificar possíveis lesões oculares, principalmente em áreas epidêmicas³⁶.

Como medida governamental, o Ministério da Saúde brasileiro instalou a Sala Nacional de Coordenação e Controle para o Enfrentamento à Microcefalia. O objetivo é gerenciar e monitorar a intensificação das ações de mobilização e

combate ao *Aedes aegypti*. Também, visa a execução das ações do Plano Nacional de Enfrentamento à Microcefalia³⁷.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Embora a primeira evidência de infecção humana pelo ZIKV tenha ocorrido há mais de 60 anos, apenas em 2005 a comunidade internacional reconheceu potencial epidêmico do vírus²⁷. Nas áreas em que o vetor *A. aegypti* é endêmico, existe maior risco de infecção pelo ZIKV, motivo que torna necessário o incremento de vigilância epidemiológica nessas regiões. Porém, muitas nações estão vigilantes porque existe a possibilidade de o ZIKV ser transmitido também por meio de viajantes, via sexual e transfusão sanguínea². A dificuldade no controle do ZIKV deve-se ao fato de que é difícil controlar a proliferação do vetor, uma vez que o mosquito se reproduz em pequenas quantidades de água e seus ovos são resistentes⁷.

No Brasil, ainda não é possível conhecer o número real de infecções pelo ZIKV porque cerca de 80% dos casos infectados não irão manifestar sinais ou sintomas³. Também, grande parte dos pacientes não procura serviços de saúde. Além disso, até o momento não há teste sorológico (IgM e IgG) em qualidade e quantidade disponível para todos os pacientes, restringindo-se apenas à identificação do vírus por isolamento ou PCR no quadro agudo²⁹.

As pesquisas sobre o ZIKV continuam. Os cientistas têm desenvolvido modelos animais para investigar os efeitos do vírus sobre o corpo. No futuro, o objetivo é descobrir, entre outros, as consequências do ZIKV sobre os tecidos infectados e porque o cérebro fetal pode ser especialmente vulnerável³⁸.

Em relação à associação específica do ZIKV com a microcefalia, estudos sobre este tema estão sendo feitos pela primeira vez devido ao surto que está ocorrendo no Brasil²⁹. Desde 2015 as pesquisas sobre foram aprimoradas, porém, apesar de estabelecida a relação a partir de modelo murino, ainda se faz necessária a comprovação em prova humana.

COLABORADORES

Herling JD, Vieira RG, Becker TOF e Souza VAI participaram igualmente de todas as etapas de elaboração do manuscrito.

REFERÊNCIAS

1. Cugola FR, Fernandes IR, Russo FB, Freitas BC, Dias JLM, Guimarães KP et al. The Brazilian Zika virus strain causes birth defects in experimental models. *Nature* maio 2016; 534: 267–271.
2. Artral FJC. Epidemiología y complicaciones neurológicas de la infección por el virus del Zika: un nuevo virus neurotrófico emergente. *Rev Neurol* 2016; 62 (7): 317-328.
3. Petersen EE, Staples JE, Meaney-Delman D, Fischer M, Ellington SR, Callaghan WM et al. Interim Guidelines for Pregnant Women During a Zika Virus Outbreak — United States, 2016. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2016;65(2):30-33.
4. Wong SS, Poon RW, Wong SC. Zika virus infection: the next wave after dengue? *J Formos Med Assoc.* abr 2016 [acesso em 16 maio 2016]. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26965962>
5. Oliveira Melo AS, Malinger G, Ximenes R, Szejnfeld PO, Alves Sampaio S, Bispo de Filippis AM. Zika virus intrauterine infection causes fetal brain abnormality and microcephaly: tip of the iceberg? *Ultrasound Obstet Gynecol.* Jan 2016 [acesso em 16 maio 2016]. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26731034>
6. Hayden EC. Proving Zika link to birth defects poses huge challenge. *Nature News* fev 2016 [acesso em 30 abr 2016]. Disponível em: <http://www.nature.com/news/proving-zika-link-to-birth-defects-poses-huge-challenge-1.19330>
7. Paixão ES, Barreto F, Teixeira MG, Costa MCN, Rodrigues LC. History, Epidemiology, and Clinical Manifestations of Zika: A Systematic Review. *AJPH* April 2016; 106(4): 606-612.
8. WHO. World Health Organization. Briefing notes on Zika and Microcephaly; 2016 [acesso em 30 maio 2016]. Disponível em: <http://reliefweb.int/report/world/briefing-notes-zika-and-microcephaly>.
9. Sampathkumar P, Sanchez JL. Zika Virus in the Americas: A Review for Clinicians. *Mayo Clin Proc.* abr 2016 [acesso em 16 maio 2016]. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27046524>
10. Garcia E, Yactayo E, Nishino K, Millot V, Perea W, Brianda S. Zika virus infection: global update on epidemiology and potentially associated clinical manifestations. *Wkly Epidemiol Rec.* fev 2016 [acesso em 16 maio 2016]. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26897760>
11. Korzeniewski K, Juszcak D, Zwolinska E. Zika – another threat on the epidemiological map of the world. *Int Marit Health* 2016; 67,1: 31-37. [acesso em 16 maio 2016]. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27029927>
12. Benefits of sharing [editorial]. *Nature* 2016 fev; 530:129. [acesso em 16 maio 2016]. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26863943>
13. Soares AA. Brazil's scientists scramble to solve the Zika puzzle. *Bull World Health Organ* 2016 ;94:165–166. Entrevista com Ana Bispo. English.
14. Gatherer D, Kohl A. Zika virus: a previously slow pandemic spreads rapidly through the Americas. *J Gen Virol.* fev 2016 [acesso em 16 maio 2016]. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26684466>
15. Schuler-Faccini L, Ribeiro EM, Feitosa IML, Horovitz DDG, Cavalcanti DP, Pessoa A et al. Possível associação entre a infecção pelo vírus zika e a microcefalia — Brasil, 2015. *MMWR* January 2016;65(3):1-4.
16. Noronha L, Zanluca C, Azevedo MLV, Luz KG, Santos CND. Zika virus damages the human placental barrier and presents marked fetal neurotropism. *Mem Inst Oswaldo Cruz* May 2016; 111(5):287-293.
17. Kuno G, Chang GJ. Full-length sequencing and genomic characterization of Bagaza, Kedougou, and Zika viruses. *Arch Virol* 2007; 152: 687-96.
18. Flores MS, Burgess TH, Rajnik M. Zika virus: A primer for clinicians. *Cleve Clin J Med.* abr 2016 [acesso em 16 maio 2016]. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27055200>
19. Borchardt RA. Zika virus: A rapidly emerging infectious disease. *JAAPA* abr 2016 [acesso em 16 maio 2016]. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26953673>

20. Pan American Health Organization / World Health Organization (PAHO/WHO). Epidemiological Update: Neurological syndrome, congenital anomalies and Zika virus infection. 17 January, Washington, D.C.: PAHO/WHO; 2016.
21. Lancet [editorial] Zika virus: a new global threat for 2016 Lancet 2016 [acesso em 16 maio 2016]. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26841979>
22. Brasil. Ministério da Saúde. Centro de Operações de Emergências em Saúde Pública sobre Microcefalias (COES-Microcefalias). Informe epidemiológico nº 08 – semana epidemiológica (se) 01/2016 (03 a 09/01/2016) monitoramento dos casos de microcefalias no Brasil [acesso em 30 maio 2016]. Disponível em: <http://combateaedes.saude.gov.br/images/pdf/Informe-Epidemiologico-08SE-012016.pdf>.
23. Oliveira A, Malinger G, Ximenes R, Szejnfeld P, Alves S, Bispo de Filippis A. Infección intrauterina por virus Zika y microcefalia. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2016; 47:6-7.
24. Stratton, SJ. Zika Virus Association with Microcephaly: The Power for Population Statistics to Identify Public Health Emergencies. *Prehospital and Disaster Medicine* mar 2016 [acesso em 16 maio 2016]. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26940218>
25. Millichap JG. Zika Virus Infection and Microcephaly. *Pediatr Neurol Briefs*. Jan 2016 [acesso em 16 maio 2016]. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27004142>
26. Brasil. Ministério da Saúde. boletim: Microcefalia: 1.581 casos confirmados em todo o país [acesso em 16 jun 2016]. Disponível em: <http://portalsaude.saude.gov.br/index.php/cidadao/principal/agencia-saude/24093-microcefalia-1-581-casos-confirmados-em-todo-o-pais>.
27. Oliveira CS, Vasconcelos PFCV. Microcephaly and Zika virus. *J Pediatr (Rio J)* 2016;92(2):103-105.
28. Núcleo Telessaúde Sergipe. Segunda Opinião Formativa (SOF). Como diferenciar Dengue, Chikungunya e Zika? Biblioteca Virtual em Saúde da Atenção Primária à Saúde (BVS APS); fev 2016 [acesso em 30 maio 2016]. Disponível em: http://aps.bvs.br/aps/como-diferenciar-dengue-chikungunya-e-zika/?post_type=aps&l=pt_BR.
29. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. Protocolo de vigilância e resposta à ocorrência de microcefalia relacionada à infecção pelo vírus Zika. Brasília: Ministério da Saúde, 2015.
30. Chen HL, Tang RB. Why Zika virus infection has become a public health concern? *Journal of the Chinese Medical Associations* 79 (2016), 174-178. [acesso em 16 maio 2016]. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27052792>
31. Musso D, Roche C, Nhan TX, Robin E, Teissier A, Cao-Lormeau VM. Detection of Zika virus in saliva. *J Clin Virology* 2015; 68: 53-5.
32. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. Protocolo de vigilância e resposta à ocorrência de microcefalia e/ou alterações do sistema nervoso central (SNC/Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. Brasília: Ministério da Saúde, 2015 (atualizada em 10 mar 2016).
33. Oliveira WK, Cortez-Escalante J, Oliveira WTGH, Carmo GMI, Henriques CMP, Coelho GE et al. Increase in Reported Prevalence of Microcephaly in Infants Born to Women Living in Areas with Confirmed Zika Virus Transmission During the First Trimester of Pregnancy — Brazil, 2015. *Morbidity and Mortality Weekly March* 2016; 65(6): 242-247.
34. OPAS. Organização Panamericana de Saúde. Preguntas y respuestas sobre el zika y el embarazo [acesso em 30 maio 2016]. Disponível em: http://www.paho.org/hq/index.php?option=com_content&view=article&id=11552&Itemid=41711&lang=es.
35. Brasil. Ministério da Saúde. Vírus Zika: Informações ao público [acesso em 5 junho 2016]. Brasília, 2016.
36. McCarthy M. Severe eye damage in infants with microcephaly is presumed to be due to Zika virus. *BMJ* 2016, 352:i855. [acesso em 16 maio 2016]. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26864344>

Revista Ciência e Estudos Acadêmicos de Medicina - Número 5.
Universidade do Estado de Mato Grosso - UNEMAT (Cáceres). 2016 jan.-jul. (p. 59-75)

37. Brasil. Ministério da Saúde. Sala Nacional de Coordenação e Controle para o Enfrentamento à Microcefalia. Diretriz Geral SNCC/2015 [acesso em 16 maio 2016]. Disponível em:
http://combateaedes.saude.gov.br/images/Diretriz_Geral_SNCC_2015.pdf