
ZIKA VÍRUS - GRAVIDEZ

ASSOCIAÇÃO MÉDICA BRASILEIRA

SIMÕES RS, BUZZINI RF, BERNARDO WM, CARDOSO F, SALOMAO A, CERRI G

ELABORAÇÃO: 18 DE MARÇO DE 2016.

ESTA DIRETRIZ DESTINA-SE A MÉDICOS, ENFERMEIROS, AUTORIDADES DE SAÚDE PÚBLICA E PACIENTES EM RISCO DE INFECÇÃO PELO VÍRUS ZIKA, COM O OBJETIVO DE AVALIAR AS REPERCUSSÕES SOBRE O CICLO GRAVÍDICO PUERPERAL. A REVISÃO BIBLIOGRÁFICA DE ARTIGOS CIENTÍFICOS FOI REALIZADA NAS BASES PRIMÁRIAS DE DADOS MEDLINE, EMBASE E COCHRANE, UTILIZANDO OS TERMOS (MESH TERMS) ISOLADOS OU AGRUPADOS ESTRUTURADOS NA FORMA P.I.C.O. (DAS INICIAIS “PACIENTE”, “INTERVENÇÃO”, “CONTROLE” E “OUTCOME”). APÓS CUIDADOSA LEITURA DOS TÍTULOS E RESUMOS, FORAM INCLUÍDOS SOMENTE OS ARTIGOS QUE CONTINHAM INFORMAÇÕES PERTINENTES AOS COMPONENTES DO P.I.C.O. OS TRABALHOS FORAM ANALISADOS EM RELAÇÃO À PERTINÊNCIA E NÍVEL DE EVIDÊNCIA DE ACORDO COM A TABELA DE OXFORD CENTRE FOR EVIDENCE BASED MEDICINE¹. OS DETALHES DA METODOLOGIA E DOS RESULTADOS DESSA DIRETRIZ ESTÃO EXPOSTOS NO ANEXO I.

INTRODUÇÃO

O vírus Zika, isolado pela primeira vez em 1947 em macacos rhesus na floresta de mesmo nome (Zika) em Uganda, é um arbovírus membro da família Flaviviridae e do gênero flavivirus. Primeiramente isolado em seres humanos na Nigéria em 1954, por 50 anos foi descrito como causador de infecções humanas esporádicas na África e Ásia, quando, em 2007 ocorreu epidemia na Micronésia^{2,3}(C). Mais recentemente, surtos foram identificados em 15 diferentes ilhas da Polinésia. Por sua vez, o Ministério da Saúde do Brasil, como verificado pelos dados fornecidos pelo Sistema de Informação sobre Nascidos Vivos – SINASC, tem registrado aumento substancial no número de casos de microcefalia (**Quadro 1**) no país, após elevada incidência da infecção pelo vírus. A caracterização clínica e história natural da infecção promovida pelo vírus Zika se fundamentam em número limitado de relatos de casos, contudo, é evidente que a transmissão vertical do vírus pode ocorrer durante o período gestacional, como verificado em séries de relatos de casos de microcefalia entre crianças cujas mães foram infectadas com o vírus Zika^{4,5}(C)⁶(D). Segundo informe epidemiológico para monitoramento dos casos de microcefalia no Brasil, até 06 de fevereiro de 2016, 75,8% dos casos notificados (3.852/5.079) permaneciam em investigação, sendo que 62,5% (n=3.174) foram registrados no ano de 2015 e 37,5% (n=1.905) no ano de 2016⁷(D). De acordo com a classificação final, já foram investigados e classificados 24,2% do total de casos sendo que destes, 15,1% (n=765) foram descartados para presença de microcefalia e/ou alteração do sistema nervoso central sugestiva de infecção congênita.

Os demais, 9,1% (462/5.079), foram confirmados segundo definições de protocolo específico (Quadro 1 e 2- Anexo), sendo que destes, apenas 8,9%, ou seja, 41 de 462 casos, foram confirmados para associação com infecção pelo vírus Zika por critério clínico-laboratorial de acordo com os critérios para confirmação diagnóstica^{8,9}(D) (em relação à semana epidemiológica anterior, na qual 17 casos eram confirmados, 24 casos novos com identificação do vírus Zika foram confirmados em testes laboratoriais, totalizando 41 casos). Com relação aos casos que evoluíram para abortamento ou óbito no pós-parto, 1,8% do total (91/5.079) foram registrados. Segundo a classificação, 64,8% (59/91) permaneciam em investigação; 8,8% (8/91) foram investigados e descartados segundo a definição de caso e 26,4% (24/91) foram investigados e confirmados para microcefalia e/ou alteração do SNC⁷(D). Informe epidemiológico recente relata que até 20 de fevereiro de 2016 (referente à semana epidemiológica - SE 07/2016), 5.640 casos de microcefalia foram notificados sendo que destes apenas 583 foram confirmados para microcefalia e/ou alteração do SNC sugestivos de infecção congênita⁹(D).

Portanto, como verificado, apesar do aumento constatado no número de casos de recém-nascidos com diagnóstico de microcefalia, não é conhecido o número total de casos que estão realmente associados à infecção pelo vírus Zika. Da mesma maneira, **aspectos relativos à relação de causa efeito para infecção do vírus Zika e microcefalia, diagnóstico, tratamento, conhecimento sobre o período virêmico, fatores relacionados ao aumento de risco para o feto dentre os quais o reconhecimento do período da gestação mais suscetível à ação do vírus e acompanhamento do recém-nascido, não estão esclarecidos.**

Portanto, para que seja construído arcabouço de conhecimento robusto a respeito da ocorrência desta infecção entre gestantes e suas repercussões sobre o feto, estudos prospectivos com tempo de seguimento adequado são necessários.

Em virtude dos aspectos arrolados anteriormente, a elaboração de diretriz clínica concernente aos conhecimentos adquiridos até o presente momento, associando a infecção pelo vírus Zika às repercussões sobre o ciclo gravídico puerperal torna-se imperiosa com o intuito de balizar e contingenciar panoramas relacionados ao **aconselhamento pré-concepcional, acompanhamento pré-natal, atenção ao parto, puerpério e ao recém-nascido.**

RESULTADOS

1. NA GESTAÇÃO, QUAL A ASSOCIAÇÃO ENTRE VÍRUS ZIKA E MICROCEFALIA?

No Brasil, possível associação entre a infecção pelo vírus Zika durante o ciclo gravídico e microcefalia tem estado sob investigação desde outubro de 2015 quando o Ministério da Saúde notificou aumento no número de casos de microcefalia, ao redor de 20 vezes ao que era previamente reportado (ao redor de 0,5 casos para cada 10.000 nascidos vivos) após surto deste vírus^{10,11}(D). Tal relato fez com que a Organização Pan-Americana da saúde (OPAS) publicasse alerta sobre o aumento da ocorrência de microcefalia no Brasil¹²(D). No mesmo ano, a OPAS informou a identificação de genoma viral pela técnica da transcriptase reversa seguida da reação da polimerase em cadeia em tempo real (RT-PCR) em amostras de líquido amniótico de duas gestantes cujos fetos apresentavam microcefalia identificada durante ultrassonografia realizada durante acompanhamento de pré-natal, bem como a identificação de RNA do vírus Zika em vários tecidos, incluindo o cérebro, de criança com microcefalia que morreu no período neonatal imediato¹³(D). Estes eventos levaram a novos alertas tanto no Ministério da Saúde do Brasil, quanto no Centro Europeu de Prevenção e Controle de Doenças (ECDC) e no Centro de Controle e Prevenção de Doenças (CDC) sobre a possível associação de microcefalia com o recente surto de infecção pelo vírus Zika^{14,15}(D). O primeiro caso de malformação congênita (microcefalia) verificado na União Européia e que se encontra associado à infecção pelo vírus Zika durante a gestação, foi publicado em fevereiro de 2016⁴(C). Trata-se de relato de caso

de feto com microcefalia, cuja mãe apresentou infecção por vírus Zika no primeiro trimestre da gestação, após viagem para o Brasil ⁴(C).

O aumento repentino no número de crianças nascidas com microcefalia associada a dano cerebral caracteristicamente observada em infecções congênitas em região onde surto de vírus recém-circulante ocorreu, além da identificação do genoma viral no líquido amniótico, são sugestivos de uma possível relação causal, além do que o neurotropismo deste vírus é conhecido desde 1952, em estudos com cobaias ¹⁶(C)¹⁷(D). Contudo, alguns questionamentos se fazem necessários para o entendimento e validação desta relação de causa-efeito. O primeiro ponto se refere à prevalência do nascimento histórico de recém-nascidos com malformação do sistema nervoso central no Brasil, cerca de cinco casos para cada 100.000 nascidos vivos, menor do que as estimativas previstas recentemente de 10 a 20 casos por 100.000 nascidos vivos, o que pode indicar evidência da ocorrência de sub-notificação da microcefalia no país ¹⁸(D). Desta maneira, qualquer busca ativa desta malformação congênita seria capaz de aumentar sua prevalência, apresentando um claro excesso no número de casos. Outro ponto relacionado ao aumento no número de casos seria a mudança de critério diagnóstico aceitando como microcefalia casos com perímetro cefálico menor do que 33 cm, o que poderia talvez explicar o sobre-diagnóstico excessivo. Outro questionamento relevante, dado que a infecção pelo vírus Zika nos recém-nascidos e gestantes não eram confirmados a princípio por exames laboratoriais, seria que a história de doença exantemática inespecífica verificada durante a gravidez encontra-se sujeita ao viés de memória tendo possivelmente incorrido em erros de classificação de potencial exposição ao

vírus Zika. Independente de qualquer questionamento, confirmando ou não o papel do vírus Zika na gênese de casos de microcefalia, as medidas de prevenção à infecção por este agente são necessárias e inquestionáveis.

RECOMENDAÇÃO:

A magnitude do risco de que a infecção pelo vírus Zika ocorrida durante a gravidez irá resultar em malformações no feto permanece desconhecida até o presente momento. Estudos reportados (relatos de caso) apresentam problemas técnicos importantes na seleção das gestantes, na definição do desfecho (microcefalia) e definição da exposição (falta de provas sorológicas adequadas, em virtude da semelhança entre os vírus da Dengue e Zika, e identificação do genoma do vírus através do RT-PCR dificultada pelo curto período em que o vírus se encontra presente na corrente sanguínea ou em outros tecidos). Desta forma, mais evidências, originadas a partir de estudos epidemiológicos prospectivos, são necessárias para o estabelecimento donexo causal entre a infecção pelo vírus Zika e malformações congênitas do sistema nervoso central.

2. QUAL A ASSOCIAÇÃO ENTRE VÍRUS ZIKA E A SÍNDROME DE GUILLAIN-BARRÉ? ELA É DIFERENTE NA GRAVIDEZ? PODE ACOMETER O FETO?

A **síndrome de Guillain-Barré** (SGB) é doença neurológica que consiste em uma polirradiculopatia desmielinizante inflamatória aguda autoimune, cujo processo fisiopatológico básico não é completamente conhecido. Trata-se da maior causa de paralisia flácida generalizada no mundo apresentando incidência anual de 1 a 4 casos por 100.000 habitantes ¹⁹(D). Geralmente manifesta-se de duas a três semanas após infecção viral inespecífica. A ocorrência de síndromes neurológicas após processos infecciosos pelos vírus da dengue e chikungunya é descrita desde a década 60, e com o vírus Zika desde 2007, especialmente após os surtos ocorridos na região da Micronésia e Polinésia Francesa ²(C).

Nas bases primárias consultadas, verifica-se apenas um relato de caso ocorrido na Polinésia Francesa no qual a SGB foi diagnosticada em paciente infectado pelo vírus Zika. Neste estudo, foi relatado o primeiro caso da SGB que se manifestou sete dias após doença febril caracterizada como infecção pelo vírus Zika, com base em resultados sorológicos ²⁰(C).

A associação entre a infecção pelo vírus Zika e a síndrome de Guillain-Barré ainda necessita de comprovação por meio de estudos analíticos. Fator que dificulta maior compreensão a respeito desta associação no Brasil seria a inexistência de dados epidemiológicos específicos para esta síndrome.

RECOMENDAÇÃO:

Investigações sobre associação da infecção pelo vírus Zika e síndrome de Guillain-Barré ainda estão em curso nos países afetados.

3. QUAIS OS SINTOMAS NA GESTANTE DE SUSPEITA DE INFECÇÃO PELO VÍRUS ZIKA? ELES SÃO DIFERENTES DA POPULAÇÃO GERAL?

Estima-se que 80% das pessoas infectadas pelo vírus Zika não desenvolvem manifestações clínicas como verificado a partir de estudos epidemiológicos, porém, quando a doença é manifesta, geralmente os principais sinais e sintomas associados são febre de início agudo (por vezes ausente), erupções cutâneas apresentadas por exantema maculopapular pruriginoso que podem acometer a face, o tronco, os membros, as palmas das mãos e as plantas dos pés, conjuntivite não purulenta, fadiga ou mialgia, dores articulares de extremidades (punho/tornozelo), por vezes associada a edema. Outras manifestações inespecíficas eventualmente reportadas são cefaleia, dor retro-orbital, abdominal, diarreia, vômitos, obstipação e tosse^{3,4,21-24}(C). Nenhum sinal é patognomônico da infecção pelo vírus Zika.

Estudos avaliando especificamente a população de gestantes infectadas pelo vírus Zika são raros na literatura, contudo, série de casos conduzida no Brasil, verificou que 72,4% (n=21) das mulheres avaliadas manifestaram erupção cutânea; 44,8% (n=13) febre; 37,9% (n=11) artralgia; cefaleia em 17,2% e prurido em 13,8%. Todas as gestantes negaram manifestações

oftalmológicas ²³(C). Neste estudo, outras causas para os sintomas foram excluídas como infecção pelo citomegalovírus, rubéola, herpes vírus, sífilis, toxoplasmose e HIV, todavia o grande problema nesta avaliação seria a amostra que foi feita por conveniência de gestantes que manifestaram sinais e sintomas **sugestivos** de infecção pelo vírus Zika. Outro ponto de grande limitação à interpretação destes resultados seria a ausência de análise estatística o que impossibilitaria a afirmação de que as porcentagens ou achados são exclusivos desta população ou ainda se podem ser generalizados para infecção presumida pelo vírus Zika ²³(C).

RECOMENDAÇÃO:

Ainda não há um completo reconhecimento das manifestações clínicas da infecção causada pelo vírus Zika em populações específicas como no caso as gestantes, uma vez que as informações se originam de relatos de casos isolados ou série de casos em situações de epidemia.

Quando presentes, os sinais e sintomas são caracterizados por febre intermitente, hiperemia conjuntival não purulenta, exantema maculopapular pruriginoso, artralgia, mialgia e cefaleia.

4. COMO FAZER O DIAGNÓSTICO DE CERTEZA DE INFECÇÃO PELO VÍRUS ZIKA NA GESTAÇÃO?

Informações a respeito de alterações laboratoriais durante infecção pelo vírus Zika são escassas na literatura, contudo, são relatados leucopenia, trombocitopenia, elevação nos níveis séricos de desidrogenase láctica e de marcadores da atividade inflamatória como a proteína C reativa ^{25,26}(C).

Fator limitante que dificulta o diagnóstico biológico direto, principalmente pelas técnicas de biologia molecular e que podem estar relacionados a resultados falsos negativos seria o fato de o vírus Zika tratar-se de vírus com genoma de ácido ribonucléico (RNA), muito frágil. O vírus Zika pode ser isolado em cultura de células, como por exemplo, as células Vero, sendo a identificação realizada por imunofluorescência indireta, contudo esta técnica é reservada para laboratórios especializados ²⁴(C).

A reação imunoenzimática (ELISA) para detecção de imunoglobulinas (IgG e IgM) e a utilização de teste de neutralização por redução de placa (PRNT) podem ser utilizados. Contudo, problema relacionado aos testes sorológicos seria a possibilidade de reação cruzada como resultado de infecções prévias por outros flavivírus ⁴(C) ²⁷(D).

A identificação do genoma viral pela transcriptase reversa seguida da reação da polimerase em cadeia em tempo real (RT-PCR), a partir de RNA extraído diretamente do soro do paciente e coletado de preferência até o sexto dia da doença é o **método mais sensível e específico** para o diagnóstico da infecção pelo vírus Zika ^{4,29}(C)²⁸(D). Contudo, deve-se atentar para o fato da possibilidade de resultados falsos negativos uma vez que, ao contrário do que é observado para outros vírus, a restrita circulação do vírus Zika tem limitado o conhecimento sobre a sua real diversidade genética.

RECOMENDAÇÃO:

Não existem até o presente momento testes comerciais que permitam o diagnóstico sorológico de infecção pelo vírus Zika. O diagnóstico da infecção aguda pode ser realizado por meio da técnica de RT-PCR dentro de uma semana do surgimento dos sintomas.

5. QUAL O TRATAMENTO DE INFECÇÃO PELO VÍRUS ZIKA DURANTE A GESTAÇÃO?

Não existem vacinas, medicamentos que previnam ou tratamentos antivirais específicos para a infecção pelo vírus Zika. O tratamento é geralmente de suporte podendo incluir repouso, hidratação, medicamentos anti-inflamatórios não hormonais ou analgésicos não-salicílicos utilizados conforme necessidade individual, após avaliação clínica criteriosa. Em virtude do diagnóstico clínico não ser conclusivo e mesmo a análise sorológica apresentar possibilidade de falha, deve ser desencorajado o uso de analgésicos salicilatos devido ao risco aumentado de fenômenos hemorrágicos descritos nas síndromes hemorrágicas como ocorre na infecção por outros flavivírus. A fisiopatogenia das manifestações cutâneas ainda permanece desconhecida, desta sorte o uso de anti-histamínicos pode beneficiar os pacientes mais como sedativo do que pela ação sobre a causa do prurido ³⁰(D).

RECOMENDAÇÃO:

Não existe tratamento específico para a infecção pelo vírus Zika. Nos casos sintomáticos baseia-se principalmente no alívio da dor, redução da febre e anti-histamínicos para erupções pruriginosas. O tratamento com salicilatos ou anti-inflamatórios não hormonais é desencorajado devido ao potencial aumento do risco de síndrome hemorrágica.

6. COMO ACOMPANHAR A GESTANTE COM DIAGNÓSTICO DE INFECÇÃO PELO VÍRUS ZIKA?

Gestantes com resultado positivo para infecção por vírus Zika (identificada por RT-PCR ou por meio da detecção de imunoglobulinas IgM/IgG) devem ser encaminhadas para serviço de pré-natal de alto risco. Não existem estudos com desenho apropriado planejados para o acompanhamento de gestantes com diagnóstico de vírus Zika objetivando avaliação do prognóstico ou qualidade de vida. Contudo se o exame de ultrassonografia fetal se apresentar normal em mulher com teste positivo para o diagnóstico de infecção pelo vírus Zika, o médico assistente e o paciente devem considerar a realização de ultrassonografias fetais seriadas a cada 3 a 4 semanas para monitorar anatomia fetal e crescimento ³¹(D).

RECOMENDAÇÃO:

Ultrassonografia fetal seriada a cada 3 a 4 semanas devem ser consideradas em mulheres grávidas com diagnóstico de infecção pelo vírus Zika objetivando o monitoramento da anatomia fetal e crescimento.

7. QUAIS OS CUIDADOS COM O RECÉM-NASCIDO DE GESTANTE COM ANTECEDENTE DE INFECÇÃO PELO VÍRUS ZIKA?

Testes diagnósticos direcionados para a identificação da infecção pelo vírus Zika devem ser recomendados para recém-nascidos com microcefalia ou calcificações intracranianas nascidos de mulheres que viajaram ou que residiram em área com transmissão do vírus durante a gravidez; ou crianças nascidas de mães com resultados positivos ou inconclusivos para a infecção pelo vírus Zika. Uma criança é considerada congenitamente infectada se RNA do vírus ou antígeno viral for identificado em qualquer uma das amostras apresentadas, incluindo o teste do líquido amniótico e análise da placenta ou do cordão umbilical. Para recém-nascidos com evidência laboratorial de possível infecção congênita pelo vírus Zika, avaliação clínica adicional e acompanhamento são recomendados. Nestes casos anamnese, exame físico completo incluindo medição do perímetro cefálico, comprimento, peso e avaliação da idade gestacional, são necessários. Anormalidades neurológicas, lesões cutâneas exantemáticas, características dismórficas, esplenomegalia e hepatomegalia, devem ser avaliadas. Avaliação oftalmológica e exame de emissão otoacústica devem ser conduzidos antes da alta hospitalar ou dentro de um mês após o nascimento ³²(C).

Para crianças com microcefalia ou calcificações intracranianas, avaliação adicional deve incluir consulta com neurologista pediátrico. Teste para outras infecções congênitas, como a sífilis, toxoplasmose, rubéola, infecção por citomegalovírus e infecções por vírus herpes simplex devem ser solicitados. Devem ser consideradas ainda causas genéticas, abuso de substâncias pela mãe, exposição à radiação ionizante, utilização de agentes teratogênicos e infecções em geral ³³(D).

RECOMENDAÇÃO:

Não existem estudos com desenho apropriado objetivando a avaliação dos cuidados que devem ser demandados aos recém-nascidos de gestante com antecedente de infecção pelo vírus Zika. O principal objetivo da investigação é confirmar o diagnóstico de infecção pelo vírus no recém-nascido sendo recomendados, para crianças com evidência laboratorial de possível infecção congênita pelo vírus Zika, avaliação clínica adicional e acompanhamento. Crianças com diagnóstico de microcefalia, conforme definição de casos suspeitos (Quadro 1 - anexo) deverão ser encaminhadas para acompanhamento junto a serviço de neurologia pediátrica.

8. QUAIS OS CUIDADOS COM O RECÉM-NASCIDO COM DIAGNÓSTICO DE MICROCEFALIA DURANTE A GESTAÇÃO?

Devido a gama de diagnósticos diferenciais que vão desde outras infecções congênicas, anomalias genéticas, microcefalia familiar, entre outros, é imperativo a confirmação diagnóstica de infecção pelo vírus Zika entre recém-nascidos com microcefalia. Desta forma, anamnese cuidadosa deve atentar aos seguintes questionamentos: antecedentes maternos (infecções intrauterinas, insuficiência placentária, doenças maternas pré-existentes); exposição materna à radiação ionizante, agentes potencialmente teratogênicos (drogas ilícitas, álcool, tabagismo, entre outras); medicamentos utilizados durante a gravidez; presença de *rash* cutâneo e outros sinais e sintomas sugestivos de infecção durante a gestação e antecedentes familiares. Exame físico completo do recém-nascido, com medição do perímetro cefálico, comprimento, peso e avaliação da idade gestacional, incluindo exame neurológico detalhado devem ser realizados. Avaliação oftalmológica durante o primeiro mês de vida é recomendada, incluindo o exame da retina, uma vez que achados oftalmológicos anormais como anormalidades maculares e do nervo óptico são relatados em crianças com microcefalia e possível infecção congênica pelo vírus Zika ^{23,34}(C). A mãe também deve ser testada para infecção por vírus Zika, se estes testes não tiverem sido realizados durante a gravidez.

RECOMENDAÇÃO:

Deve-se confirmar infecção pelo vírus Zika em recém-nascido com microcefalia ou calcificações intracranianas. Para aqueles que testaram negativo, outras etiologias devem ser investigadas e tratadas conforme indicado 33(D). Crianças com diagnóstico de microcefalia deverão ser encaminhadas para acompanhamento junto a serviço de neurologia pediátrica.

REFERENCIAS

1. Levels of Evidence and Grades of Recommendations - Oxford Centre for Evidence-Based Medicine. [Citado em junho 2008]. Disponível em: http://cebm.jr2.ox.ac.uk/docs/old_levels.html.
2. Duffy MR, Chen TH, Hancock WT, Powers AM, Kool JL, Lanciotti RS, Pretrick M, Marfel M, Holzbauer S, Dubray C, Guillaumot L, Griggs A, Bel M, Lambert AJ, Laven J, Kosoy O, Panella A, Biggerstaff BJ, Fischer M, Hayes EB. Zika virus outbreak on Yap Island, Federated States of Micronesia. *N Engl J Med*. 2009;360(24):2536-43. PubMed PMID: 19516034.
3. Fagbami AH. Zika virus infections in Nigeria: virological and seroepidemiological investigations in Oyo State. *J Hyg (Lond)*. 1979;83(2):213-9. PubMed PMID: 489960.
4. Mlakar J, Korva M, Tul N, Popović M, Poljšak-Prijatelj M, Mraz J, Kolenc M, Resman Rus K, Vesnaver Vipotnik T, Fabjan Vodusek V, Vizjak A, Pišcem J, Petrovec M, Avšič-Županc T. Zika Virus Associated with Microcephaly. *N Engl J Med*. 2016. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 26862926.
5. Rubin EJ, Greene MF, Baden LR. Zika Virus and Microcephaly. *N Engl J Med*. 2016. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 26862812.
6. Schuler-Faccini L, Ribeiro EM, Feitosa IM, Horovitz DD, Cavalcanti DP, Pessoa A, Doriqui MJ, Neri JI, Neto JM, Wanderley HY, Cernach M, El-Husny AS, Pone MV, Srao CL, Sanseverino MT; Brazilian Medical Genetics Society-Zika Embryopathy Task Force. Possible Association Between Zika Virus Infection and Microcephaly - Brazil, 2015. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2016;65(3):59-62. PubMed PMID: 26820244.
7. Monitoramento dos casos de microcefalia no Brasil. INFORME EPIDEMIOLÓGICO Nº 12 - SEMANA EPIDEMIOLÓGICA (SE) 05/2016 (31/01 a 06/02/2016). (Consultado 12 de fevereiro de 2016). <http://portalsaude.saude.gov.br/images/pdf/2016/fevereiro/12/COES-Microcefalias-Informe-Epidemiologico-12-SE-05-2016-12fev2016-13h30.pdf>.
8. "PROTOCOLO DE VIGILÂNCIA E RESPOSTA À OCORRÊNCIA DE MICROCEFALIA", disponível no endereço www.saude.gov.br/svs.
9. Monitoramento dos casos de microcefalia no Brasil. INFORME EPIDEMIOLÓGICO Nº 14 - SEMANA EPIDEMIOLÓGICA (SE) 07/2016 (14/02 a 20/02/2016). (Consultado 24 de fevereiro de 2016). <http://portalsaude.saude.gov.br/images/pdf/2016/fevereiro/23/coes-microcefalia-informe-epidemiologico14-se07-2016-fev2016-14.pdf>.
10. Centro de Operações de Emergências em Saúde Pública sobre Microcefalias. Monitoramento dos casos de microcefalias no Brasil. <http://portalsaude.saude.gov.br/images/pdf/2015/novembro/30/coes-microcefalias---informe-epidemiologico---se-47.pdf>.

- 11.** Brazilian Ministry of Health. Ministério da Saúde investiga 3.852 casos suspeitos de microcefalia no país (in Portuguese). <http://portalsaude.saude.gov.br/index.php/cidadao/principal/agencia-saude/22145-ministerio-da-saude-investiga-3-852-casos-suspeitos-de-microcefalia-no-pais> (Consultado 12 de fevereiro de 2016).
- 12.** Pan American Health Organization. Epidemiological alert. Increase in microcephaly in the northeast of Brazil-epidemiological alert. Washington DC: World Health Organization, Pan American Health Organization; 2015. http://www.paho.org/hq/index.php?option=com_docman&task=doc_view&Itemid=270&gid=32636&lang=en.
- 13.** Pan American Health Organization. Neurological syndrome, congenital malformations, and Zika virus infection. Implications for public health in the Americas-epidemiological alert. Washington DC: World Health Organization, Pan American Health Organization; 2015. http://www.paho.org/hq/index.php?option=com_docman&task=doc_view&Itemid=270&gid=32405&lang=en.
- 14.** European Centre for Disease Prevention and Control. Rapid risk assessment: microcephaly in Brazil potentially linked to the Zika virus epidemic. Stockholm, Sweden: European Centre for Disease Prevention and Control; 2015. <http://ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/zika-microcephaly-Brazil-rapid-risk-assessment-Nov-2015.pdf>.
- 15.** CDC. Recognizing, managing, and reporting Zika virus infections in travelers returning from Central America, South America, the Caribbean, and Mexico. CDC Health Advisory. Atlanta, GA: US Department of Health and Human Services, CDC; 2016. <http://emergency.cdc.gov/han/han00385.asp>.
- 16.** Calvet G, Aguiar RS, Melo AS, Sampaio SA, de Filippis I, Fabri A, Araujo ES, de Sequeira PC, de Mendonça MC, de Oliveira L, Tschoeke DA, Schrago CG, Thompson FL, Brasil P, Dos Santos FB, Nogueira RM, Tanuri A, de Filippis AM. Detection and sequencing of Zika virus from amniotic fluid of fetuses with microcephaly in Brazil: a case study. *Lancet Infect Dis*. 2016 Feb 17. pii: S1473-3099(16)00095-5. PubMed PMID: 26897108.
- 17.** DICK GW. Zika virus. II. Pathogenicity and physical properties. *Trans R Soc Trop Med Hyg*. 1952;46(5):521-34. PubMed PMID: 12995441.
- 18.** EUROCAT European Surveillance of Congenital Anomalies. Prevalence tables. Ispra, Italy: EUROCAT European Surveillance of Congenital Anomalies; 2015. <http://www.eurocat-network.eu/accessprevalencedata/prevalencetables>.
- 19.** Yoshikawa H. [Epidemiology of Guillain-Barré Syndrome]. *Brain Nerve*. 2015;67(11):1305-11. Japanese. PubMed PMID: 26560945.
- 20.** Oehler E, Watrin L, Larre P, Leparc-Goffart I, Lastere S, Valour F, Baudouin L, Mallet H, Musso D, Ghawche F. Zika virus infection complicated by Guillain-Barre syndrome--case report, French Polynesia, December 2013. *Euro Surveill*. 2014;19(9). pii: 20720. PubMed PMID: 24626205.

21. Heang V, Yasuda CY, Sovann L, Haddow AD, Travassos da Rosa AP, Tesh RB, Kasper MR. Zika virus infection, Cambodia, 2010. *Emerg Infect Dis.* 2012;18(2):349-51. PubMed PMID: 22305269.
22. Olson JG, Ksiazek TG, Suhandiman, Triwibowo. Zika virus, a cause of fever in Central Java, Indonesia. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 1981;75(3):389-93. PubMed PMID: 6275577.
23. de Paula Freitas B, de Oliveira Dias JR, Prazeres J, Sacramento GA, Ko AI, Maia M, Belfort R Jr. Ocular Findings in Infants With Microcephaly Associated With Presumed Zika Virus Congenital Infection in Salvador, Brazil. *JAMA Ophthalmol.* 2016 Feb 9. PubMed PMID: 26865554.
24. Heang V, Yasuda CY, Sovann L, Haddow AD, Travassos da Rosa AP, Tesh RB, Kasper MR. Zika virus infection, Cambodia, 2010. *Emerg Infect Dis.* 2012;18(2):349-51. PubMed PMID: 22305269.
25. Zammarchi L, Stella G, Mantella A, Bartolozzi D, Tappe D, Gventher S, Oestereich L, Cadar D, Muv±oz-Fontela C, Bartoloni A, Schmidt-Chanasit J. Zika virus infections imported to Italy: clinical, immunological and virological findings, and public health implications. *J Clin Virol.* 2015;63:32-5. PubMed PMID: 25600600.
26. Cao-Lormeau VM, Roche C, Teissier A, Robin E, Berry AL, Mallet HP, Sall AA, Musso D. Zika virus, French polynesia, South pacific, 2013. *Emerg Infect Dis.* 2014;20(6):1085-6. PubMed PMID: 24856001.
27. Mansfield KL, Horton DL, Johnson N, Li L, Barrett AD, Smith DJ, Galbraith SE, Solomon T, Fooks AR. Flavivirus-induced antibody cross-reactivity. *J Gen Virol.* 2011;92(Pt 12):2821-9. PubMed PMID: 21900425.
28. Scaramozzino N, Crance JM, Jouan A, DeBriel DA, Stoll F, Garin D. Comparison of flavivirus universal primer pairs and development of a rapid, highly sensitive heminested reverse transcription-PCR assay for detection of flaviviruses targeted to a conserved region of the NS5 gene sequences. *J Clin Microbiol.* 2001;39(5):1922-7. PubMed PMID: 11326014.
29. Balm MN, Lee CK, Lee HK, Chiu L, Koay ES, Tang JW. A diagnostic polymerase chain reaction assay for Zika virus. *J Med Virol.* 2012;84(9):1501-5. PubMed PMID: 22825831.
30. European center for disease prevention and control. Disponível no site: http://ecdc.europa.eu/en/healthtopics/zika_virus_infection/factsheet-health-professionals/Pages/factsheet_health_professionals.aspx. Consultado em 19 de fevereiro de 2016.

- 31.** Oduyebo T, Petersen EE, Rasmussen SA, Mead PS, Meaney-Delman D, Renquist CM, Ellington SR, Fischer M, Staples JE, Powers AM, Villanueva J, Galang RR, Dieke A, Muv±oz JL, Honein MA, Jamieson DJ. Update: Interim Guidelines for Health Care Providers Caring for Pregnant Women and Women of Reproductive Age with Possible Zika Virus Exposure - United States, 2016. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2016;65(5):122-7. PubMed PMID: 26866840.
- 32.** Ventura CV, Maia M, Bravo-Filho V, Gv±is AL, Belfort R Jr. Zika virus in Brazil and macular atrophy in a child with microcephaly. *Lancet.* 2016;387(10015):228. PubMed PMID: 26775125.
- 33.** Staples JE, Dziuban EJ, Fischer M, Cragan JD, Rasmussen SA, Cannon MJ, Frey MT, Renquist CM, Lanciotti RS, Muv±oz JL, Powers AM, Honein MA, Moore CA. Interim Guidelines for the Evaluation and Testing of Infants with Possible Congenital Zika Virus Infection - United States, 2016. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2016;65(3):63-7. PubMed PMID: 26820387.
- 34.** Ventura CV, Maia M, Ventura BV, Linden VV, Arav±jjo EB, Ramos RC, Rocha MA, Carvalho MD, Belfort R Jr, Ventura LO. Ophthalmological findings in infants with microcephaly and presumable intra-uterus Zika virus infection. *Arq Bras Oftalmol.* 2016;79(1):1-3. PubMed PMID: 26840156.

ANEXO I

A obtenção da evidência a ser utilizada para avaliação da infecção pelo vírus Zika durante o ciclo gravídico seguiu os passos de: elaboração da questão clínica, estruturação da pergunta, busca da evidência, avaliação crítica e seleção da evidência.

Perguntas estruturadas

1. Na gestação, qual a associação entre o vírus Zika e microcefalia?
2. Qual a associação entre o vírus Zika e a síndrome de Guillain-Barré? Ela é diferente na gravidez? Pode acometer o feto?
3. Quais os sintomas na gestante de suspeita de infecção pelo vírus Zika? Eles são diferentes da população geral?
4. Como fazer o diagnóstico de certeza de infecção pelo vírus Zika na gestação?
5. Qual o tratamento da infecção pelo vírus Zika durante a gestação?
6. Como acompanhar a gestante com diagnóstico de infecção pelo vírus Zika?
7. Quais os cuidados com o recém-nascido de gestante com antecedente de infecção pelo vírus Zika?
8. Quais os cuidados com o recém-nascido com diagnóstico de microcefalia durante a gestação?

Bases de informações consultadas

Foram consultadas as bases primárias de informação científica Medline, Embase e Cochrane. Busca manual a partir de referências de revisões narrativas também foram conduzidas. Verificar no **Quadro 3** as bases consultadas e respectivas estratégias de busca. No **Quadro 4** podemos verificar o número de artigos recuperados para cada base de informação científica até 23/02/2016.

Critérios de inclusão dos trabalhos recuperados

A seleção dos estudos, a avaliação dos títulos e resumos obtidos com a estratégia de busca nas bases de informação consultadas foi conduzida por dois pesquisadores (R.S.S e W.M.B) com habilidade na elaboração de revisões sistematizadas, de forma independente e cegada, obedecendo rigorosamente aos critérios de inclusão e exclusão estabelecidos previamente, separando-se por fim os trabalhos com potencial relevância. Quando o título e o resumo não fossem esclarecedores, buscou-se o artigo na íntegra.

Desenho de estudo

Foram incluídos na avaliação relatos de casos, séries de casos e *guidelines*. Revisões narrativas foram consideradas para leitura com o objetivo de recuperar referências que porventura haviam sido perdidas em primeiro momento a partir da estratégia de busca inicial. Não foram incluídos estudos fisiológicos ou com modelos animais ou aqueles não relacionados aos componentes do P.I.C.O. Somente artigos cujo texto completo encontrava-se disponível foram incluídos na diretriz.

Componentes do P.I.C.O.

✓ **Paciente**

— Gestantes, pacientes com diagnóstico de síndrome de Guillain-Barré, recém-nascidos de gestante com antecedente de infecção pelo vírus Zika, recém-nascido com diagnóstico de microcefalia durante a gestação. Em todos os casos, foram considerados pacientes com diagnóstico ou suspeita de diagnóstico para infecção pelo vírus Zika.

✓ **Intervenção**

— Diagnóstico, tratamento.

✓ **Comparação**

✓ **“Outcome” (Desfecho)**

— Microcefalia, síndrome de Guillain-Barré.

Idioma

Foram incluídos estudos disponíveis na língua portuguesa, inglesa, francesa ou espanhola.

Trabalhos selecionados

Após submeter as estratégias de busca às bases de informação primária (PubMed-Medline, Embase e Cochrane), a avaliação dos títulos e resumos possibilitou a seleção de 288 estudos.

Evidência selecionada

Os trabalhos considerados para leitura em texto completo foram avaliados segundo os critérios de inclusão e exclusão, **P.I.C.O.**, língua e disponibilidade do texto completo (**Figura 1- Anexo**).

Descrição de método de coleta de evidências:

A revisão bibliográfica de artigos científicos foi realizada nas bases primárias de dados Medline, Embase e Cochrane, utilizando os termos (MeSH terms) isolados ou agrupados estruturados na forma P.I.C.O. (das iniciais “Paciente”, “Intervenção”, “Controle” e “*Outcome*”). Após cuidadosa leitura dos títulos e resumos, foram incluídos somente os artigos que continham informações pertinentes aos componentes do P.I.C.O. Os trabalhos foram analisados em relação à pertinência e nível de evidência de acordo com a tabela de *Oxford Centre for Evidence Based Medicine* ¹(**D**).

Grau de recomendação e força de evidência:

- A: Estudos experimentais ou observacionais de melhor consistência.
- B: Estudos experimentais ou observacionais de menor consistência.
- C: Relatos de casos/estudos não controlados.
- D: Opinião desprovida de avaliação crítica, baseada em consensos, estudos fisiológicos ou modelos animais.

Conflito de interesse:

Nenhum conflito de interesse foi declarado pelos participantes da elaboração desta diretriz.

Quadro 1. Definição de caso de microcefalia

Nos recém-nascidos a termo, adota-se como valor de referência para definição de microcefalia o perímetro cefálico ≤ 32 cm ao nascimento, conforme a curvas da Organização Mundial da Saúde (OMS). Para os recém-nascidos pré-termo, adota-se o perímetro cefálico menor do que -2,0 desvios padrões (DP), pela curva de Fenton.

Quadro 2. Definição de infecção congênita pelo vírus Zika

Presença de alterações típicas indicativas de infecção congênita como calcificações intracranianas, dilatação dos ventrículos cerebrais ou alterações de fossa posterior entre outros sinais clínicos verificados por qualquer método de imagem ou identificação do vírus Zika em testes laboratoriais.

Quadro 3. Bases primárias consultadas e estratégias de busca

Medline: (Zika Vírus OR Virus, Zika OR ZIKV OR Flavivirus OR Flaviviruses OR Arbovirus, Group B OR Arboviruses, Group B OR Group B Arbovirus OR Group B Arboviruses) AND (Pregnancy OR Pregnancies OR Gestation).

Embase: 'pregnancy'/exp AND 'flavivirus'/exp.

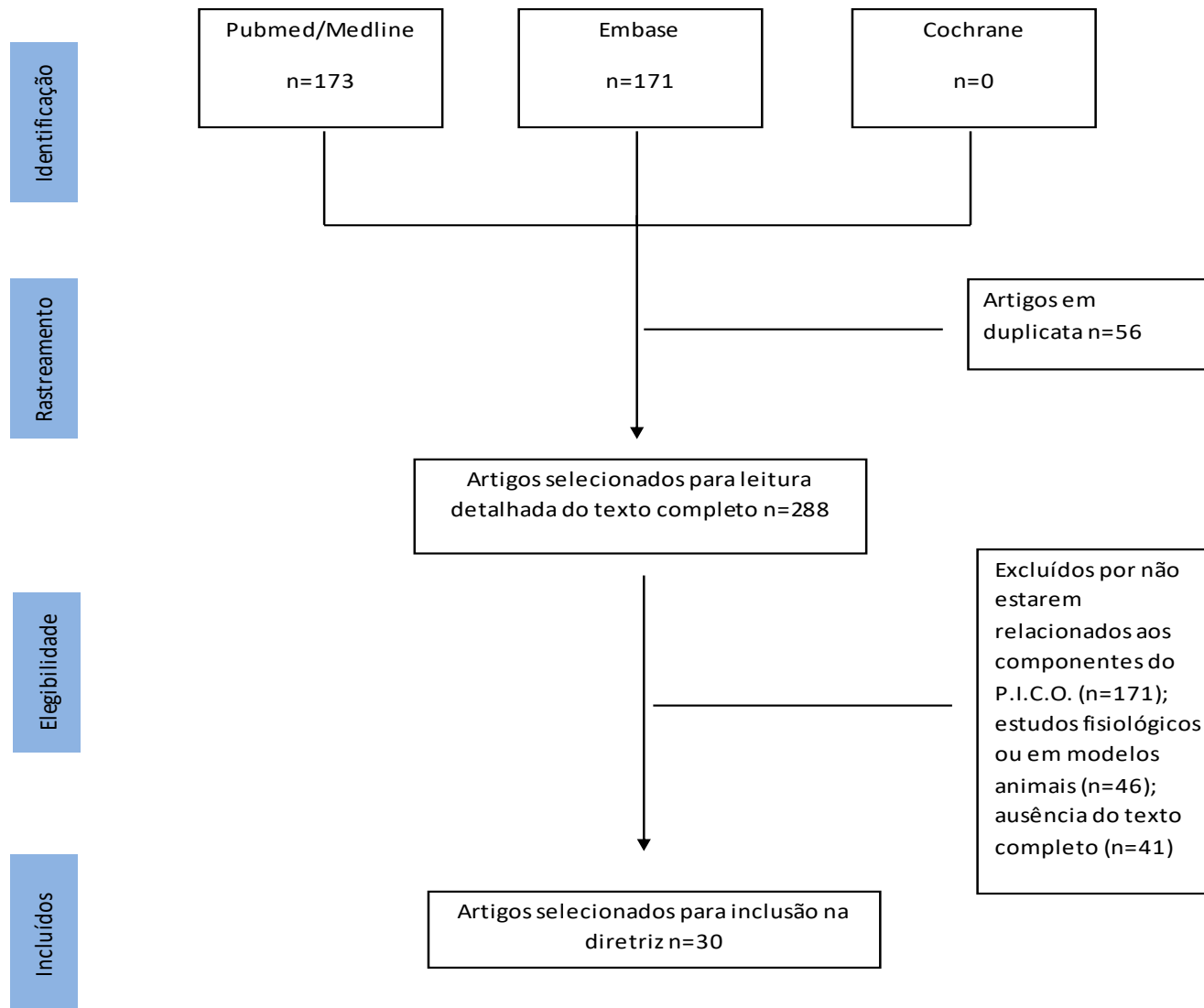
Cochrane: (Zika Vírus AND Pregnancy).

Quadro 4. Número de trabalhos recuperados por base primária

BASE DE INFORMAÇÃO	NÚMERO DE TRABALHOS
PubMed-Medline	173
Embase	171
Cochrane	0

ANEXO I

Figura 1. Fluxograma para seleção dos estudos





APOIO AMB E SOCIEDADES DE ESPECIALIDADES