

Infecção pelo vírus Zika na gestação e microcefalia em recém-nascidos: revisão integrativa de literatura

Ana Karina Marques Salge¹, Thaíla Corrêa Castral², Marília Cordeiro de Sousa³, Romilda Rayane Godoi Souza⁴, Ruth Minamisava⁵, Sandra Maria Brunini de Souza⁶

¹ Enfermeira, Doutora em Patologia. Professora Associada da FEN/UFG. Goiânia, GO, Brasil. E-mail: anasalge@gmail.com.

² Enfermeira, Doutora em Ciências da Saúde, Professora Adjunta da FEN/UFG. Goiânia, GO, Brasil. E-mail: thaccastral@gmail.com.

³ Enfermeira. Discente do Programa de Pós-Graduação Enfermagem, nível Mestrado, da FEN/UFG. Goiânia, GO, Brasil. E-mail: maacsousa@hotmail.com.

⁴ Enfermeira. Discente do Programa de Pós-Graduação Enfermagem, nível Mestrado, da FEN/UFG. Goiânia, GO, Brasil. E-mail: romildarayane@gmail.com.

⁵ Enfermeira, Doutora em Medicina Tropical. Professora Associada da FEN/UFG. Goiânia, GO, Brasil. E-mail: minamisava@gmail.com.

⁶ Enfermeira, Doutorado em Enfermagem. Professora Associada da FEN/UFG. Goiânia, GO, Brasil. E-mail: sandr brunini@hotmail.com.

Recebido: 05/12/2015.

Aceito: 22/02/2016.

Publicado: 31/03/2016.

Como citar esse artigo:

Salge AKM, Castral TC, Sousa MC, Souza RRG, Minamisava R, Souza SMB. Infecção pelo vírus Zika na gestação e microcefalia em recém-nascidos: revisão integrativa de literatura. Rev. Eletr. Enf. [Internet]. 2016 [acesso em: __/__/__]; 18:e1137. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.5216/ree.v18.39888>.

RESUMO

A febre pelo vírus Zika é pouco conhecida, sendo que apenas 18% das infecções humanas têm manifestações clínicas. Nos últimos meses, o número de casos de microcefalia neonatal, possivelmente relacionados ao vírus Zika, cresceu significativamente no Brasil, emergindo como um problema de saúde mundial. O objetivo deste estudo foi buscar evidências na literatura, para reunir e sintetizar o conhecimento produzido sobre relação entre a infecção pelo vírus Zika durante a gestação e as consequências neonatais, por meio de revisão integrativa da literatura. A busca das referências nas bases *BVS*, *PubMed*, *CINAHL*, *Web of Science* e sites governamentais (Ministério da Saúde e FIOCRUZ) e da *World Health Organization* permitiu identificação de quatro artigos e quatro protocolos que se adequaram aos critérios estabelecidos. Os artigos possuem baixo nível de evidência, porém permitem constatar evidências da transmissão transplacentária do vírus Zika, porém ainda não há comprovação que o vírus Zika desencadeie a microcefalia.

Descritores: Infecção pelo Zika virus; Microcefalia; Gravidez; Recém-Nascido; Enfermagem em Saúde Comunitária.

INTRODUÇÃO

O primeiro caso de vírus Zika foi identificado em humanos em 1952⁽¹⁾ e descrito até o ano de 2007 como causador de infecções esporádicas em humanos na África e na Ásia. Em 2007, foi relatado um surto a partir dos Estados Federados da Micronésia, correspondendo ao primeiro diagnóstico por vírus Zika para

além da África e Ásia. Desde então, a infecção se espalhou para outras ilhas do Pacífico, atingindo, posteriormente, o Brasil e a Colômbia⁽²⁾.

O Brasil foi o primeiro país a identificar uma possível relação entre a infecção pelo vírus Zika na gestação e a ocorrência de microcefalia em recém-nascidos (RN). A partir do estabelecimento de uma força tarefa nacional, dentre os primeiros 35 casos de RN com microcefalia notificados em oito estados do país (Agosto e Outubro de 2015), todas as mães residiam ou visitaram áreas infectadas pelo vírus durante a gestação. Além disso, 25 (71%) dos RN tiveram microcefalia severa (perímetro cefálico com mais de três desvios-padrões abaixo da média para idade e sexo), 17 (49%) apresentaram uma anormalidade neurológica, e todos os 27 RN que realizaram exames de neuroimagem apresentaram anormalidades. Esses casos não mostraram correlação com exames sorológicos positivos para outros processos infecciosos (sífilis, toxoplasmose, rubéola, citomegalovírus e herpes simples), ou perfil genético familiar alterado⁽³⁾.

O *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC) testou, no ano de 2015, amostras do Brasil de gestantes que apresentaram sintomas de infecção pelo vírus Zika, sendo que duas gestações terminaram em abortamento e dois RN com microcefalia que morreram logo após nascer. Os quatro casos obtiveram resultado positivo para infecção pelo vírus Zika, indicando que os fetos e RN foram infectados durante a gestação. Os testes identificaram a presença do vírus em amostras cerebrais dos RN e análise de sequenciamento genético mostrou que há similaridade com o vírus circulante no Brasil⁽³⁾.

Desde outubro de 2015, o número de casos de microcefalia neonatal, possivelmente relacionados ao vírus Zika, cresceu significativamente no Brasil, incluindo casos detectados em aproximadamente 724 municípios do país⁽⁴⁾.

No Brasil, de outubro de 2015 a janeiro de 2016, foram notificados aproximadamente 4.783 casos de microcefalia, sendo que 76,7% (3670/4783) desses casos ainda estão em investigação. Dentre todos os casos, 66,4% (3174/4783) foram notificados no ano de 2015 e 33,4% (1599/4783) nos primeiros 15 dias de janeiro de 2016. Do total de casos notificados, 23,2% (1.113/4.783) já foram investigados e classificados, sendo que destes, 36,3% (404/1.113) foram confirmados como microcefalia e/ou alteração do Sistema Nervoso Central (SNC) sugestiva de infecção congênita por meio de critério clínico-radiológico ou clínico-laboratorial⁽⁵⁾.

O vírus Zika é um arbovírus do gênero *Flavivírus*, isolado em 1947 na floresta Zika em Uganda. Seu principal vetor no Brasil é o mosquito *Aedes aegypti*. Está descrito na literatura científica a ocorrência de transmissão ocupacional em laboratório de pesquisa, perinatal e sexual⁽⁶⁾.

De acordo com a Organização Mundial da Saúde (OMS) um nascido vivo possui microcefalia, quando o perímetro cefálico é menor que dois ou mais desvios-padrão do que a referência para o sexo, a idade ou tempo de gestação⁽⁷⁾. Atualmente, o MS considera microcefalia em crianças com perímetro cefálico igual ou inferior a 32 cm⁽⁴⁾.

Em aproximadamente 90% dos casos, a microcefalia está associada a alterações neurológicas⁽⁸⁾. Os casos analisados até o momento por exames de tomografia computadorizada e ultrassom transfontanela demonstram alterações semelhantes com calcificações espalhadas pelo cérebro, principalmente nas regiões

periventricular, parenquimal, e talâmica, e na ganglia basal⁽³⁾. Tais alterações podem repercutir significativamente no desenvolvimento desses RN.

Diante do aumento preocupante dos casos diariamente notificados de microcefalia no país, é importante aprofundarmos o conhecimento sobre o vírus Zika na gestação e suas possíveis consequências neonatais, para que possamos delinear ações para prevenir a infecção, acompanhar o pré-natal das gestantes infectadas, bem como oferecer um cuidado adequado para a promoção da saúde da mãe e do RN com microcefalia.

Dessa forma, o presente estudo tem como objetivos: buscar evidências disponíveis na literatura, a fim de identificar, reunir e sintetizar o conhecimento produzido sobre a relação entre a infecção pelo vírus Zika durante a gestação e a microcefalia; e sintetizar as principais recomendações dos protocolos de órgãos oficiais para prevenção e manejo da infecção por vírus Zika na gestação.

MÉTODOS

Para a realização deste estudo, utilizou-se a revisão integrativa que é um método específico, que visa resumir os dados presentes na literatura empírica e teórica para ampliar a compreensão de um fenômeno particular.

Dessa forma, percorremos as seguintes etapas: definição da temática e da questão da pesquisa; estabelecimento dos critérios para inclusão e exclusão dos estudos e busca na literatura; categorização dos estudos; avaliação dos estudos incluídos na revisão; interpretação e discussão dos resultados; e síntese do conhecimento⁽⁹⁻¹⁰⁾.

A questão norteadora da revisão foi: quais são as evidências científicas disponíveis na literatura sobre a relação entre a infecção pelo vírus Zika durante a gestação e a relação com microcefalia em RN?

O levantamento de dados foi realizado nas bases de dados eletrônicas: BVS (Biblioteca Virtual em Saúde), *PubMed* (Publicações Médicas), *CINAHL* (*Cumulative Index to Nursing & Allied Health Literature*), *Web of Science* e em sites governamentais (Ministério da Saúde e FIOCRUZ) e da *World Health Organization*. A busca nas fontes eletrônicas foi realizada no período de 15 de janeiro a 11 de fevereiro de 2016, por meio de busca avançada nas bases de dados utilizando-se como descritores controlados Zika e Vírus, com interposição do operador booleano AND. Os critérios de inclusão foram artigos disponíveis na íntegra *on line*, independente da abordagem metodológica com exceção de artigos de revisão e editoriais, publicados nos idiomas português e inglês, com resumos indexados nas bases de dados supracitadas com dados que relacionem a infecção pelo vírus Zika durante a gestação e a microcefalia. Não houve restrição quanto ao período de publicação dos artigos científicos.

Após a definição da questão norteadora, localização e seleção dos artigos, foram identificadas 421 publicações potencialmente elegíveis para serem incluídas nessa revisão. Após a retirada dos artigos duplicados (n=218), foram analisados os resumos de 203 registros, para verificar se atenderiam aos critérios de elegibilidade e se responderiam a pergunta que norteia esta revisão. Após a leitura dos resumos, foram

excluídos 181 artigos, sendo feita a leitura na íntegra de 22 artigos. No total, quatro artigos e quatro protocolos atenderam aos critérios de inclusão e responderam a pergunta da revisão sendo incluídos na síntese e análise dos dados, conforme detalhado no Fluxograma 1.

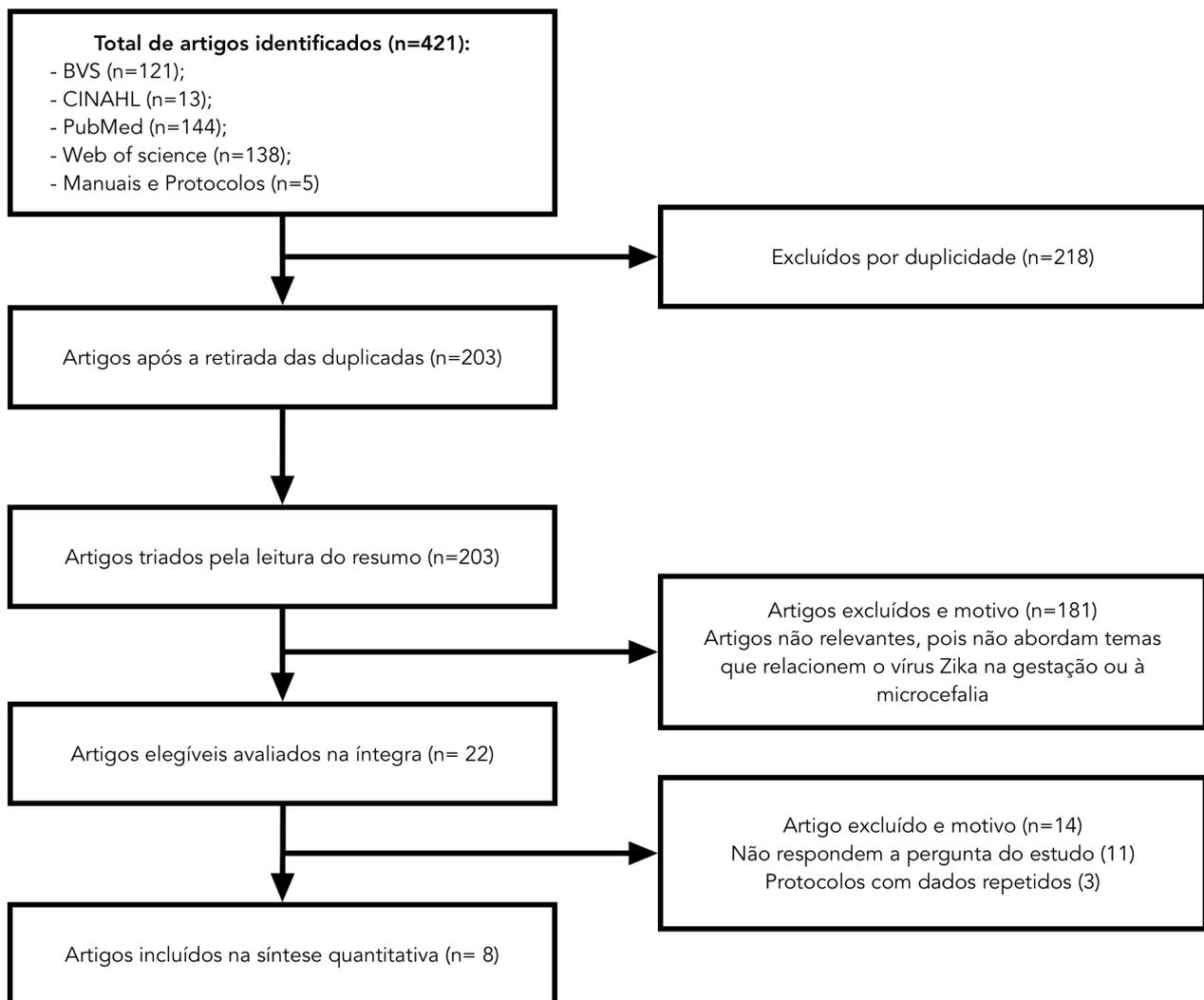


Figura 1: Fluxograma de seleção das publicações.

RESULTADOS

A partir dos artigos encontrados (n=421) foram selecionados quatro protocolos e quatro artigos que atenderam aos critérios de elegibilidade e responderam à pergunta que norteia esta revisão. Após a leitura analítica dos artigos e protocolos selecionados, realizou-se a sistematização dos dados conforme os Quadros 1 e 2.

O nível de evidência dos artigos foi classificado de I a V, por meio do modelo elaborado por Drummond e Silva⁽¹¹⁾, em 1998, em que mais próximo de V estão os níveis mais baixos.

Quadro 1: Descrição dos estudos selecionados para revisão segundo autor, título do artigo, revista e ano de publicação.

Autor, Título, Revista	País e ano	Método	Resumo	Nível de evidência
Besnard M, Lastere S, Teissier A, Cao-Lormeau V, Musso D ⁽¹²⁾	Suécia, 2014	Estudo de caso	Relato de dois casos de suspeita de Zika identificados em RN e suas mães na Polinésia Francesa por meio do exame de reação em cadeia da polimerase (PCR). Em um dos casos, os pesquisadores identificaram carga de RNA do vírus zika no leite materno, mas não foi identificada a replicação do vírus, assim não há evidências de transmissão de Zika por meio do leite materno. Concluiu-se que em vista das graves doenças neonatais notificadas causadas por arbovírus, como Chikungunya e Dengue, seja feito o acompanhamento perinatal rigoroso das infecções pelo vírus zika, e os dados sobre o impacto da infecção por Zika no RN ainda são limitados.	V
Evidence of perinatal transmission of Zika virus, French Polynesia, December 2013 and February 2014				
Euro Surveill				
Melo AS, Malinger G, Ximenes R, Szejnfeld PO, Sampaio AS, Bispo de Filippis AM ⁽¹³⁾	Inglaterra, 2016	Estudo de caso	Foi identificada, por meio de ultrassonografia fetal, a presença de calcificações cerebrais, em dois casos diagnosticados com microcefalia fetal, na Paraíba, Brasil. As gestantes tiveram sintomas de Zika durante a gestação, porém os exames de sangue delas foram negativos para Zika. Realizou-se amniocentese e subsequente quantitativo em tempo real da PCR identificando a positividade para o vírus Zika em ambos os RN, sendo provável que representam os primeiros diagnósticos intrauterino de transmissão do vírus. O genótipo do vírus Zika encontrado em ambos os casos são de origem asiática.	V
Zika virus intrauterine infection causes fetal brain abnormality and microcephaly: tip of the iceberg?				
Ultrasound Obstet Gynecol				
Ventura CV, Maia M, Bravo-Filho v, Góis AL, Belfort Jr R ⁽¹⁴⁾	Inglaterra, 2016	Estudo de caso	Exames oculares foram realizados em três crianças com microcefalia que nasceram no Brasil no período da eclosão do vírus Zika, sendo identificado atrofia neurorretiniana macular bem definida em uma delas. As três crianças apresentaram mancha macular de pigmento bruto e perda de reflexo foveal, alterações fundoscópicas na região macular, além de calcificações cerebrais detectadas por tomografia computadorizada. Embora a infecção não foi confirmada por meio de PCR, os casos cumpriam critérios de infecção vertical pelo vírus Zika.	V
Zika virus in Brazil and macular atrophy in a child with microcephaly				
The Lancet				
Ventura CV, Maia M, Ventura BV, Van Der Linden V, Araújo EB, Ramos RC, Rocha MAW, Carvalho MDCG, Belfort Jr R, Ventura LO ⁽¹⁵⁾	Brasil, 2016	Estudo de caso	Exames oculares foram realizados em 10 lactentes diagnosticados com microcefalia, cujo diagnóstico clínico comprovou infecção vertical por vírus Zika. Sorologia de todos os lactentes foi negativa para toxoplasmose, rubéola, citomegalovírus, sífilis e vírus da imunodeficiência adquirida (HIV). Sete mães relataram sintomas (mal-estar, artralgia, e rash) durante a gestação, sendo seis no primeiro trimestre gestacional. Todos os lactentes tinham o segmento ocular anterior e comprimento axial normais, no entanto, quatro apresentaram miopia, sendo a hipermetropia mais comum nesse período, nove lactentes apresentaram hipoplasia do nervo óptico e palidez. Mais estudos devem ser realizados para compreender o significado dessas alterações visuais pelo vírus Zika.	V
Ophthalmological findings in infants with microcephaly and presumable intra-uterus				
Zika virus infection Arq. Bras. Oftalmol.				

Quadro 2: Recomendações para prevenção e controle da infecção pelo vírus zika em gestantes.

Protocolos	Instituição, ano	Síntese das principais recomendações
Protocolo de vigilância e resposta à ocorrência de microcefalia, versão 1.3 ⁽⁴⁾	Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis, 2016	- Evitar horários e lugares com presença de mosquitos;
		- Utilizar roupas que protejam partes expostas do corpo;
		- Usar repelentes e verificar atentamente no rótulo as orientações;
		- Permanecer, principalmente no período entre o anoitecer e o amanhecer, em locais com barreiras para entrada de insetos como: telas de proteção, mosquiteiros, ar-condicionado ou outras disponíveis;
		- Manter calendário de vacinação atualizado e atentar sobre a natureza e a qualidade daquilo que se ingere (água, alimentos, medicamentos) ou tem contato, e o potencial desses produtos afetarem o desenvolvimento do bebê;
		- Comunicar aos profissionais de saúde qualquer alteração no estado de saúde, principalmente no período até o 4º mês de gestação, ou na persistência de doença pré-existente nessa fase;
		- Manejo integrado de vetores (eliminação de criadouros, campanhas de limpeza urbana, bloqueio de casos, nebulização espacial em áreas de alta incidência).
Protocolo de atenção à saúde e resposta à ocorrência de microcefalia relacionada à infecção pelo vírus Zika, versão 1 ⁽¹⁶⁾	Secretaria de Atenção à Saúde, 2015	- Evitar horários e lugares com presença de mosquitos;
		- Utilizar continuamente roupas que protejam partes expostas do corpo, como braços e pernas;
		- Controle vetorial (eliminar na casa possíveis criadouros do mosquito), limpeza dos terrenos, descarte apropriado do lixo e materiais e aproveitamento adequado da água;
		- Consultar o profissional da saúde sobre o uso de repelentes e verificar no rótulo a concentração do repelente e a frequência do uso para gestantes. Utilizar somente produtos regularizados na ANVISA;
		- Permanecer em locais com barreiras para entrada de insetos (ex.: telas de proteção, mosquiteiros ou outras barreiras disponíveis);
		- Realizar todos os exames de pré-natal preconizados pelo Ministério da Saúde;
		- Realizar vacinação conforme o calendário vacinal do Ministério da Saúde;
		- Procurar o serviço de saúde caso apresente infecções, rash cutâneo, exantema ou febre;
		- Investigar e orientar sobre medicamentos utilizados, exposição a substâncias tóxicas e uso de tabaco, álcool outras drogas durante a gestação;
		- Manter a suplementação de ácido fólico e sulfato ferroso conforme preconizado;
- Participar de práticas educativas, abordando principalmente o incentivo ao aleitamento materno, ao parto normal e aos hábitos saudáveis de vida; os cuidados com o RN; riscos do tabagismo, do uso de álcool e de outras drogas; e uso de medicamentos na gestação.		

Protocolos	Instituição, ano	Síntese das principais recomendações
Petersen EE, Staples JE, Meaney-Delman D, Fischer M, Ellington SR,	Centers for Disease Control and Prevention (CDC), 2016	Diretrizes provisórias para os profissionais da saúde nos Estados Unidos que realizam atendimento das gestantes durante o surto do vírus Zika.
Callaghan, WM, Jamieson DJ ⁽¹⁷⁾		- gestantes devem considerar o adiamento de viagens para áreas com transmissão do vírus Zika em curso e, caso viaje, que seja orientada rigorosamente ao uso de medidas que possam evitar a picada do mosquito;
Interim Guidelines for Pregnant Women During a Zika Virus Outbreak — United States, 2016		- orientações sobre como conduzir a triagem, testes e gerenciamento de mulheres que retornam gestantes;
		- gestantes com diagnóstico de infecção pelo vírus Zika deverá receber tratamento de suporte com encaminhamento para serviço especializado.
Staples JE, Dziuban EJ, Fischer M, Cragan JD, Rasmussen SA, Cannon MJ, <i>et al.</i> ⁽¹⁸⁾	Centers for Disease Control and Prevention (CDC), 2016	Diretrizes provisórias para os prestadores de cuidados de saúde dos Estados Unidos que estão atendendo RN de mães que viajaram ou residiram em área que tenha a presença do vírus Zika no período da gestação:
		- Identificar crianças cujas mães foram potencialmente infectadas com o vírus Zika (mulheres que viajaram ou residiam em uma área com transmissão do vírus Zika durante a gravidez; ou RN de mães com resultados positivos ou inconclusivos para a infecção pelo vírus Zika) e rever as ultrassonografias fetais e testes maternos para infecção pelo vírus Zika.
		- Acompanhamento de RN com microcefalia ou calcificações intracranianas ou com evidência laboratorial de uma possível infecção congênita pelo vírus Zika para avaliar possíveis sequelas em longo prazo e notificação do caso ao Estado, território, ou departamento de saúde local.
Interim Guidelines for the Evaluation and Testing of Infants with Possible Congenital Zika Virus Infection - United States, 2016.		- O acompanhamento da criança deve incluir: ultrassonografia craniana para avaliar os achados subclínicos, a menos que os resultados de ultrassonografia pré-natal a partir do terceiro trimestre não demonstrou anormalidades do cérebro, exame oftalmológico e uma tela de audiência de repetição descrito anteriormente para lactentes
		- O acompanhamento do desenvolvimento e triagem durante o primeiro ano de vida é recomendada para todas as crianças com infecção congênita vírus Zika”.
		- Prevenção da picada do mosquito em mulheres gestantes e idade fértil: uso de ar-condicionado ou janela e telas de porta quando dentro de casa, vestir roupas de mangas compridas e calças, usar roupas e equipamentos tratados com permetrina, e utilizar repelentes de insetos.

DISCUSSÃO

Evidências da transmissão perinatal do vírus Zika em casos de microcefalia

A Polinésia Francesa tem experimentado, desde outubro de 2013, o maior surto de infecção por vírus Zika. Estima-se que no início de fevereiro de 2014, 11% da população tenha sido acometida (cerca de 28.000 infecções), com possível transmissão perinatal em dois casos, seja via transplacentária, durante o parto, amamentação ou contato direto entre mãe e RN^(12,19-20). Porém, provavelmente o número de infecções em RN foi subestimado pela falta de diagnóstico e acompanhamento.

No Brasil, foram descritos os primeiros dois casos de microcefalia em RN relacionados ao vírus Zika. No estado da Paraíba, duas gestantes que apresentaram sintomas relacionados à infecção por vírus Zika tiveram diagnóstico fetal de microcefalia através de ultrassonografia. O líquido amniótico das gestantes foram analisados e foi detectado a presença de material genético (RNA) do vírus Zika por meio da técnica de RT-PCR (Reação em Cadeia da Polimerase via Transcriptase Reversa) em tempo real nos dois casos avaliados⁽¹²⁾. Os casos mostraram semelhanças com outras infecções intrauterinas, no entanto, mais grave e com lesões cerebrais maiores, características que se assemelharam aos relatos do *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC), em 2002, pela infecção pelo vírus do Nilo Ocidental, arbovírus como o Zika, sugerindo assim a infecção pelo vírus Zika⁽¹³⁾.

Segundo o informe epidemiológico nº 11 do Ministério da Saúde⁽⁵⁾, com dados atualizados até 30 de janeiro de 2016, 17 casos de microcefalia foram confirmados por critérios clínicos. O vírus Zika foi identificado a partir de amostras provenientes de dois casos de abortamentos, dois RN residentes no Estado do Rio Grande do Sul, um RN do Ceará e os demais (12/17) nascidos no Pernambuco, somente o caso de Pernambuco foi identificado por sorologia, os demais através de PCR.

Outro fato recentemente identificado reforça a capacidade do vírus realizar transmissão durante a gestação. Uma paciente com sintomas clínicos indicativos de infecção por vírus Zika no início da gravidez, sofreu o aborto na oitava semana e teve amostras da placenta analisada através de técnicas de RT-PCR que sugere a infecção de células da placenta por vírus Zika e a transmissão placentária. Ainda foram realizados exames de RT-PCR para descartar infecção por dengue, que foram negativos⁽²¹⁾.

Além disso, alterações oculares foram encontradas em dois estudos em RN com microcefalia. Um dos estudos avaliou 10 lactentes com microcefalia, cujo diagnóstico foi realizado pela avaliação do perímetro cefálico, associado a sorologias negativas para rubéola, toxoplasmose, sífilis, HIV e citomegalovírus nos lactentes e sete mães destes relataram sintomas da infecção pelo vírus Zika, sendo seis no primeiro trimestre. Nestes RN foram observadas algumas alterações como hipoplasia do nervo óptico, miopia e hipermetropia⁽¹⁵⁾. Em outro estudo, três crianças com microcefalia foram avaliadas e alterações fundoscópicas foram identificadas na região macular, porém nestes casos a infecção pelo vírus Zika não foi confirmada por meio de PCR, mas os casos cumpriam os critérios de infecção vertical pelo vírus Zika, visto que foram excluídos sorologias de outras infecções congênicas, e uma das mães relatou no primeiro trimestre

gestacional rash cutâneo e artralgia, sintomas comuns pela infecção do vírus Zika⁽¹⁴⁾.

Outras formas de transmissão do vírus Zika, além da via transplacentária, devem preocupar as gestantes. O Laboratório de Biologia Molecular de Flavivírus do Instituto Oswaldo Cruz analisou amostras de saliva e urina de dois pacientes, coletadas durante a apresentação de sintomas compatíveis com o vírus Zika. A presença do material genético do vírus Zika foi confirmada pela técnica de RT-PCR em tempo real, no entanto, tais achados não comprovam a possibilidade de infecção de outras pessoas de maneira sistêmica através desses fluidos⁽²²⁾. No Texas, EUA, um caso de infecção pelo vírus Zika foi confirmado em um não viajante, levantando fortes suspeitas de transmissão por via sexual⁽²³⁾, visto que o vírus Zika já foi isolado no sêmen de um paciente no Taiti⁽⁶⁾.

Somente 18% das infecções humanas pelo vírus Zika resultam em manifestações clínicas. Entre elas as mais comuns são: exantema maculopapular, febre baixa, artralgia, mialgia, dor de cabeça e hiperemia conjuntival não purulenta e sem prurido, edema, dor de garganta, tosse, vômitos e hematospermia foram relatados com menor frequência. Os sintomas regredem após três a sete dias⁽¹⁶⁾.

Durante a gestação, a presença de uma infecção exantemática, não indica necessariamente, a ocorrência de microcefalia fetal. Entretanto, esse sinal tem sido relatado com frequência no histórico gestacional de algumas mulheres que tiveram RN com essa malformação. Assim é importante considerá-lo na investigação de possíveis hipóteses etiológicas para essa alteração⁽²⁴⁾.

A OMS, com o apoio de outros órgãos, com o objetivo de qualificar a vigilância da microcefalia relacionada à infecção pelo vírus Zika, definiu o critério para identificação dos casos. Os estados e municípios deverão realizar a investigação dos seguintes casos: “1. Gestante com possível infecção pelo vírus Zika; 2. Feto com alterações do SNC possivelmente relacionadas à infecção pelo vírus Zika; 3. Aborto espontâneo decorrente de possível associação com infecção pelo vírus Zika; 4. Natimorto decorrente de possível infecção pelo vírus Zika; 5. Recém-nascido vivo com microcefalia possivelmente associada à infecção pelo vírus Zika”(pg.22)⁽⁴⁾.

O acompanhamento das gestantes que tiveram doença exantemática e a confirmação pela infecção pelo vírus Zika irá permitir compreender melhor os possíveis desfechos fetais e neonatais.

Recomendações para prevenção e controle da infecção pelo vírus Zika em gestantes

De acordo com os protocolos divulgados pelo MS nos últimos meses, a conduta dos profissionais de saúde deve iniciar-se pelo planejamento reprodutivo. Os casais ou mulheres que desejam engravidar devem ser orientados pelos profissionais de saúde sobre formas de prevenção da infecção pelo vírus Zika, bem como sobre as consequências dessa infecção durante o período gestacional, principalmente no primeiro trimestre gestacional⁽¹⁶⁾. O CDC recomenda que as mulheres que desejam engravidar e gestantes considerem a possibilidade de adiar a viagem aos países com surto de vírus Zika, no entanto, caso essas mulheres viagem para essas áreas é recomendado que procurem antes, orientações dos profissionais de saúde sobre medidas de prevenção de picadas de mosquitos e que sigam as orientações rigorosamente⁽²⁵⁾.

Além disso, os profissionais devem estar sensibilizados para ofertar métodos contraceptivos, identificar precocemente gestantes, através de busca ativa, ofertando o acesso ao teste rápido de gravidez e início do acompanhamento pré-natal em tempo hábil, realizar ações de educação em saúde com foco ao aconselhamento pré-concepcional, no sentido de orientar e prestar informações às mulheres e casais que desejam, sobre a situação da microcefalia relacionada a Zika⁽¹⁶⁾.

É recomendado que todas as gestantes sejam identificadas precocemente no território de atuação da equipe de saúde com pronto acompanhamento pré-natal, com o objetivo de intervir de maneira oportuna no período gestacional, seja com medidas preventivas ou terapêuticas⁽¹⁶⁾.

As gestantes podem ser infectadas em qualquer trimestre gestacional⁽²⁶⁾. A incidência da infecção em gestantes pelo vírus Zika ainda é pouco conhecida, assim como os dados sobre as gestantes infectadas são limitados, não existindo evidências que esse grupo seja mais susceptível à infecção ou que a gravidade seja maior nesse período⁽¹⁷⁾.

No acompanhamento pré-natal, é importante orientar as gestantes e familiares sobre ações de mobilização e combate ao vetor (eliminação de possíveis criadores do mosquito); como manter-se vigilante a limpeza do bairro onde mora; vistoria diária no domicílio de recipientes com água parada; instalação de telas de proteção em portas e janelas⁽¹⁶⁾; e evitar horários e locais com a presença do mosquito. Estudo realizado pela Universidade Federal de Minas Gerais constatou que as picadas do *Aedes Aegypti* acontecem, geralmente, entre 7h30 e 10h e entre 15h30 e 19h⁽²⁷⁾, o que não impede a picada do mosquito em outro horário.

A capacidade de dispersão do mosquito *Aedes aegypti* pelo voo é pequena, poucas vezes excede os 100 metros. Porém, já foi confirmado que uma fêmea consegue voar até três km de distância para realizar oviposição, quando não há recipientes apropriados nos arredores⁽²⁷⁾.

Outras medidas de proteção e prevenção na gestação incluem evitar contato com pessoas com febre, exantemas ou infecções, o uso de mosquiteiros, uso contínuo de roupas que protejam braços e pernas (áreas expostas do corpo), manter o ambiente fechado com ar condicionado ligado e o uso de repelentes⁽²⁸⁾.

Dados de estudos em humanos e animais quanto ao uso de repelente a base de n-Dietil-metaltoluamida (DEET) mostram que não há perigo à saúde do RN ou toxicidade pelo aleitamento materno⁽¹⁶⁻¹⁷⁾. Portanto, os repelentes devem ser aplicados na pele em áreas expostas e por cima da roupa, e reaplicados conforme a indicação de cada fabricante ou em casos de contato com água ou suor excessivo⁽¹⁶⁾. O DEET a uma concentração de 6,65% a 20% protege em média, de 110 a 230 minutos, respectivamente⁽²⁹⁾. O repelente a base de DEET deve conter concentração mínima de 20%, porém existem produtos abaixo dessa concentração disponíveis no mercado, o que exige muita atenção da gestante para adquirir o repelente apropriado⁽³⁰⁻³¹⁾.

Conforme os compêndios de ingredientes cosméticos internacionais, outras substâncias repelentes são reconhecidas como seguras para uso, como: Icaridin ou Picaridin; EBAAP ou IR3535, além de óleos essenciais, como Citronela, embora ainda não tenham estudos de segurança realizados em gestantes⁽¹⁶⁾. O

CDC recomenda ainda o uso de roupas e equipamentos a base de permetrina^(17,31).

A possibilidade de transmissão sexual e outros fluidos corporais (ex.: saliva e urina), ainda que não comprovadas, sugerem que as gestantes utilizem preservativo em toda relação sexual e evitem compartilhar talheres e copos⁽²²⁾.

Se durante o pré-natal a gestante for diagnosticada com exantema, independente da idade gestacional, o caso deverá ser notificado e ela deverá continuar o acompanhamento no serviço de saúde que vinha sendo acompanhada, exceto se apresentar alterações que modifiquem a classificação do risco obstétrico^(16,24).

É importante ressaltar que a identificação precoce de uma circunferência craniana menor que o esperado para a idade gestacional durante o pré-natal pode proporcionar maior êxito nas ações de esclarecimento das suspeitas epidemiológicas relacionadas à microcefalia, bem como, preparar melhor e orientar de maneira adequada a família para o nascimento de um RN com malformação⁽¹⁶⁾.

Desta forma, os serviços de saúde locais são orientados pelo MS a realizar a notificação imediata na plataforma do Centro de Informações Estratégicas de Vigilância em Saúde (Cievs) de todos os casos de fetos que apresentem sinais sugestivos de infecção intrauterina pelo vírus Zika. O protocolo do MS define que as notificações devem atender ao critério de diagnóstico fetal, por meio de ultrassom ou outro método de imagem disponível, que identifique circunferência craniana com dois desvios padrão abaixo da média para a idade gestacional e sexo⁽¹⁶⁾.

Além disso, o protocolo recomenda que sejam registrados no formulário de Registro de Eventos de Saúde Pública (RESP-Microcefalias) todos os casos suspeitos de microcefalia relacionados ao vírus Zika. Este formulário é disponível online pelos serviços públicos e privados. Portanto, é importante ressaltar que a suspeita precoce, notificação propícia e o registro adequado são essenciais para iniciar o processo de investigação, confirmando ou descartando os casos de microcefalia relacionados a Zika, bem como contribuir para descrição dessa nova doença e atenção à saúde⁽¹⁶⁾.

O exame preconizado no Brasil para confirmação de vírus Zika é a reação em cadeia da polimerase via transcriptase reversa (RT-PCR), exame disponível em alguns laboratórios de referência no Sistema Único de Saúde (SUS) e na rede particular. Os laboratórios de referência e centros de pesquisa trabalham no desenvolvimento de plataformas que possam realizar provas sorológicas específicas, visto que não existem provas sorológicas disponíveis para a detecção de anticorpos específicos para vírus Zika até o momento⁽¹⁶⁾.

A equipe de saúde deve estar preparada para acolher a gestante com caso suspeito de microcefalia com suas angústias, medos e dúvidas, através de uma escuta atenta e qualificada, sem realizar julgamento nem preconceitos, permitindo que a gestante possa se expressar livremente⁽¹⁶⁾.

Uma vez confirmada à infecção pelo vírus Zika ou mediante suspeita ou microcefalia, a atenção ao parto e nascimento não deve ser modificada⁽¹⁵⁾. Embora a WHO defenda o direito da mulher gestante ao acesso a práticas seguras de aborto no caso de suspeita ou confirmação de microcefalia⁽³²⁾, fato que impõe uma ampla discussão sobre a legalização do aborto em alguns países em que esta prática é proibida.

A mulher deve ter resguardado seu direito de ter acompanhante, de sua livre escolha, não deve permanecer em jejum, e pode escolher a posição mais confortável para o parto, bem como, não deve ser submetida a intervenções de rotina ou desnecessárias. A infecção pelo vírus Zika ou presença de microcefalia não é indicativo de cesariana.

O protocolo do MS recomenda ainda realizar coleta de amostras de sangue do cordão umbilical, líquido cefalorraquidiano (LCR) e urina do RN no momento do nascimento para realização de sorologias específicas para arboviroses e outras doenças do protocolo de investigação (TORSCH- toxoplasmose, rubéola, citomegalovírus, herpes vírus e sífilis)⁽¹⁶⁾.

No momento do nascimento o RN deve ser assistido de acordo com as rotinas preconizadas pelo MS, e em caso de necessidade de reanimação neonatal seguir os cuidados propostos pela Portaria SAS/MS nº 371, de 7 de maio de 2014, e da Nota Técnica nº 16, de 16 de junho de 2014^(16,33). Portanto, ao RN será garantido o direito do contato pele-a-pele precoce, clampeamento do cordão umbilical em momento oportuno, amamentação na primeira hora de vida e somente ser submetido aos procedimentos de rotina somente após esses procedimentos iniciais⁽¹⁶⁾.

O Instituto Nacional de Saúde da Mulher, Criança e do Adolescente Fernandes Figueira, da Fundação Oswaldo Cruz, e a Rede Brasileira de Bancos de Leite Humano divulgaram um comunicado de que não há evidências científicas suficientes para alterar as atuais práticas de amamentação diante da infecção por vírus Zika⁽³⁴⁾, devendo a amamentação ser mantida mesmo em casos suspeitos ou confirmados.

O acompanhamento da puérpera e do RN com microcefalia por uma equipe multiprofissional especializada é primordial para garantir acolhimento, apoio e informação à família, bem como oferecer estimulação precoce ao RN a fim de reduzir os possíveis atrasos no desenvolvimento e socialização. O MS publicou um protocolo com diretrizes para esse acompanhamento, e anunciou a capacitação de profissionais e ampliação dos serviços especializados. No entanto, a garantia de acesso e qualidade desse acompanhamento para todos os RN com microcefalia e família, certamente será um grande desafio para o Brasil e demais países acometidos⁽⁸⁾.

CONCLUSÃO

Os dados analisados sobre o desenvolvimento e a disseminação do vírus Zika, sua relação com a gestação e consequências perinatais permitiu constatar que existem evidências da transmissão transplacentária do vírus Zika. No entanto, ainda não há explicações científicas que comprovem que o vírus Zika desencadeie a microcefalia, visto que os estudos demonstram somente a associação entre ambos.

Até o momento, a microcefalia é a única complicação perinatal associada ao vírus Zika, além de possíveis alterações oculares, como hipoplasia do nervo óptico, miopia e hipermetropia e alterações fundoscópicas.

Destaca-se que nesta revisão foram incluídos apenas relatos de caso, justificado por tratar-se de nova doença para a qual estudos de maiores níveis de evidência são necessários. A produção de tais estudos é

dependente da incidência de casos e da capacidade diagnóstica para confirmar a relação causal entre a infecção da gestante pelo vírus Zika e a microcefalia, bem como outras possíveis consequências perinatais ainda desconhecidas. Espera-se que os esforços da comunidade científica mundial para o levantamento dessas evidências contribuam para a erradicação dessa doença.

REFERÊNCIAS

1. Dick GW, Kitchen SF, Haddow AJ. Zika virus. I. Isolations and serological specificity. *Trans R Soc Trop Med Hyg* [Internet]. 1952 [acesso em: 31 mar. 2016];46(5):509-20. Disponível em: [http://dx.doi.org/10.1016/0035-9203\(52\)90042-4](http://dx.doi.org/10.1016/0035-9203(52)90042-4).
 2. World Health Organization. Zika virus outbreaks in the Americas. *Wkly Epidemiol Rec* [Internet]. 2015 [acesso em: 31 mar. 2016];90(45):609-10. Disponível em: <http://www.who.int/wer/2015/wer9045.pdf?ua=1>.
 3. Schuler-Faccini L, Ribeiro EM, Feitosa IML, Horovitz DDG, Cavalcanti DP, Pessoa A, et al. Possible Association Between Zika Virus Infection and Microcephaly - Brazil, 2015. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* [Internet]. 2016 [acesso em: 31 mar. 2016];65(3):59-62. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.15585/mmwr.mm6503e2>.
 4. Ministério da Saúde. Protocolo de atenção à saúde e resposta à ocorrência de microcefalia relacionada à infecção pelo vírus Zika [Internet]. Brasília: Ministério da Saúde; 2016 [acesso em: 31 mar. 2016]. Disponível em: <http://www.saude.gov.br/public/media/ZgUINSpZiwmb3/64622069021204406934.pdf>.
 5. Ministério da Saúde, Centro de operações de emergências em saúde pública sobre microcefalias. Informe epidemiológico nº 11 – Semana Epidemiológica (SE) 04/2016 (24 a 30/01/2016). Monitoramento dos casos de microcefalia no Brasil. 2016 [acesso em: 31 mar. 2016]. Disponível em: <http://portalsaude.saude.gov.br/images/pdf/2016/fevereiro/03/COES-Microcefalias---Informe-Epidemiol--gico-11---SE-04-2016---02FEV2016---18h51-VDP.pdf>.
 6. Musso D, Roche C, Robin E, Nhan T, Teissier A, Cao-Lormeau VM. Potential sexual transmission of Zika virus. *Emerg Infect Dis* [Internet]. 2015 [acesso em: 31 mar. 2016];21(2):359-61. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.3201/eid2102.141363>.
 7. WHO/CDC/ICBDSR. Birth defects surveillance: a manual for programme managers [Internet]. Geneva: World Health Organization; 2014 [acesso em: 31 mar. 2016]. Disponível em: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/110223/1/9789241548724_eng.pdf.
 8. Ministério da Saúde. Diretrizes de estimulação precoce: crianças de zero a 3 anos com atraso no desenvolvimento neuropsicomotor decorrente de microcefalia [Internet]. Brasília: Ministério da Saúde, 2016 [acesso em: 31 mar. 2016]. Disponível em: <http://www.saude.gov.br/public/media/ZgUINSpZiwmb3/20066922000062091226.pdf>.
 9. Broome ME. Integrative literature reviews for the development of concepts. In: Rodgers BL, Knafel KA, editors. *Concept development in nursing: foundations, techniques and applications*. Philadelphia: W.B Saunders Company; 2000. p. 231-50.
 10. Mendes KDS, Silveira RCCP, Galvão CM. Revisão integrativa: método de pesquisa para a incorporação de evidências na saúde e na enfermagem. *Texto Context - Enferm* [Internet]. 2008 [acesso em: 31 mar. 2016];17(4):758-64. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1590/S0104-07072008000400018>.
 11. Drummond JP, Silva E. *Medicina baseada em evidências. Novo paradigma assistencial e pedagógico*. Rio de Janeiro: Atheneu; 1998.
 12. Besnard M, Lastere S, Teissier A, Cao-Lormeau V, Musso D. Evidence of perinatal transmission of Zika virus, French Polynesia, December 2013 and February 2014. *Euro Surveill* [Internet]. 2014 [acesso em: 31 mar. 2016];19(13):pii:20751. Disponível em: <http://www.eurosurveillance.org/ViewArticle.aspx?ArticleId=20751>.
 13. Melo ASO, Malinger G, Ximenes R, Szejnfeld PO, Sampaio SA, Filippis AMB. Zika virus intrauterine infection causes fetal brain abnormality and microcephaly: tip of the iceberg? *Ultrasound Obstet Gynecol* [Internet]. 2016 [acesso em: 31 mar. 2016];47(1):6-7. Disponível em: <http://doi.wiley.com/10.1002/uog.15831>.
 14. Ventura CV, Maia M, Bravo-Filho V, Góis AL, Belfort R Jr. Zika virus in Brazil and macular atrophy in a child with microcephaly. *Lancet* [Internet]. 2016 [acesso em: 31 mar. 2016];387(10015):228. Disponível em: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)00006-4](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(16)00006-4).
 15. Ventura CV, Maia M, Ventura BV, Van Der Linden V, Araújo EB, Ramos RC, et al. Ophthalmological findings in
- Rev. Eletr. Enf. [Internet]. 2016;18:e1150. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.5216/ree.v18.39888>.

- infants with microcephaly and presumable intra-uterus Zika virus infection. *Arq Bras Oftalmol* [Internet]. 2016 [acesso em: 31 mar. 2016];79(1):1-3. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.5935/0004-2749.20160002>.
16. Ministério da Saúde. Protocolo de vigilância e resposta à ocorrência de microcefalia relacionada à infecção pelo vírus Zika. Versão 1. Brasília: Ministério da Saúde; 2015.
17. 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* [Internet]. 2016 [acesso em: 31 mar. 2016];65(2):30-3. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.15585/mmwr.mm6502e1>.
18. Staples JE, Dziuban EJ, Fischer M, Cragan JD, Rasmussen SA, Cannon MJ, et al. Interim Guidelines for the Evaluation and Testing of Infants with Possible Congenital Zika Virus Infection — United States, 2016. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* [Internet]. 2016 [acesso em: 31 mar. 2016];65(3):1-5. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.15585/mmwr.mm6502e1>.
19. European Centre for Disease Prevention and Control. Rapid risk assessment: microcephaly in Brazil potentially linked to the Zika virus epidemic – 24 November 2015 [Internet]. Stockholm: ECDC; 2015 [acesso em: 31 mar. 2016]. Disponível em: <http://ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/zika-microcephaly-Brazil-rapid-risk-assessment-Nov-2015.pdf>.
20. Cao-Lormeau VM, Roche C, Teissier A, Robin E, Berry AL, Mallet HP, et al. Zika virus, French polynesia, South pacific, 2013. *Emerg Infect Dis* [Internet]. 2014 [acesso em: 31 mar. 2016];20(6):1085-6. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.3201/eid2006.140138>.
21. Fundação Oswaldo Cruz. Pesquisa da Fiocruz Paraná confirma transmissão intra-uterina do zika vírus [Internet]. Rio de Janeiro: FIOCRUZ; 2016 [acesso em: 31 mar. 2016]. Disponível em: <http://portal.fiocruz.br/pt-br/content/pesquisa-da-fiocruz-parana-confirma-transmissao-intra-uterina-do-zika-virus>.
22. Fundação Oswaldo Cruz. Fiocruz detecta presença de vírus zika com potencial de infecção em saliva e urina [Internet]. Rio de Janeiro: FIOCRUZ; 2016 [acesso em: 31 mar. 2016]. Disponível em: <http://portal.fiocruz.br/pt-br/content/fiocruz-detecta-presenca-de-virus-zika-com-potencial-de-infeccao-em-saliva-e-urina>.
23. McCarthy M. Zika virus was transmitted by sexual contact in Texas, health officials report. *BMJ* [Internet]. 2016 [acesso em: 31 mar. 2016];352:i720. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.i720>.
24. Secretaria Estadual de Saúde de Pernambuco. Protocolo Clínico e Epidemiológico para investigação de casos de microcefalia no estado de Pernambuco. Versão N° 02 [Internet]. Pernambuco: Secretaria Estadual de Saúde; 2015 [acesso em: 31 mar. 2016]. Disponível em: http://portal.saude.pe.gov.br/sites/portal.saude.pe.gov.br/files/protocolo_microcefalia_versao02.pdf.
25. McCarthy M. Zika virus outbreak prompts US to issue travel alert to pregnant women. *BMJ* [Internet]. 2016 [acesso em: 31 mar. 2016];352:i306. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.i306>.
26. Musso D, Nilles EJ, Cao-Lormeau V-M. Rapid spread of emerging Zika virus in the Pacific area. *Clin Microbiol Infect* [Internet]. 2014 [acesso em: 31 mar. 2016];20(10):O595-6. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1111/1469-0691.12707>.
27. Abreu FVSA. Estudo do comportamento de “oviposição em saltos” por fêmeas de *Aedes aegypti* (Diptera: Culicidae) em diferentes densidades de criadouros e a influência da armadilha MosquiTRAP na redução de ovos e criadouros positivos [tese de Doutorado]. Belo Horizonte (MG): Instituto de Ciências Biológicas Departamento de Parasitologia da Universidade Federal de Minas Gerais; 2010.
28. Ministério da Saúde. Dengue instruções para pessoal de combate ao vetor: manual de normas técnicas [Internet]. 3ª ed. rev. Brasília: Ministério da Saúde; 2001 [acesso em: 31 mar. 2016]. Disponível em: http://bvsmis.saude.gov.br/bvs/publicacoes/funasa/man_dengue.pdf.
29. Centers for Disease Control and Prevention. Insect Repellent Use & Safety [Internet]. Atlanta: U.S. Department of Health & Human Services; 2015 [acesso em: 31 mar. 2016]. Disponível em: <http://www.cdc.gov/westnile/faq/repellent.html>.
30. Koren G, Matsui D, Bailey B. DEET-based insect repellents: safety implications for children and pregnant and lactating women. *CMAJ* [Internet]. 2003 [acesso em: 31 mar. 2016];169(3):209-12. Disponível em: <http://www.cmaj.ca/content/169/3/209.long>.
31. Centers for Disease Control and Prevention. Avoid bug bites [Internet]. Atlanta: U.S. Department of Health & Human Services; 2013 [acesso em: 31 mar. 2016]. Disponível em: <http://wwwnc.cdc.gov/travel/page/avoid-bug-bites>.
32. World Health Organization. Women in the context of microcephaly and Zika Virus disease [Internet]. Geneva:

World Health Organization; 2016 [acesso em: 31 mar. 2016]. Disponível em: <http://www.who.int/features/qa/zika-pregnancy/en/>.

33. Almeida MFB, Guinsburg R. Reanimação do recém-nascido ≥ 34 semanas em sala de parto: diretrizes 2016 da Sociedade Brasileira de Pediatria [Internet]. 26 de janeiro de 2016 [acesso em: 31 mar. 2016]. Disponível em <http://www.sbp.com.br/reanimacao/wp-content/uploads/2016/01/DiretrizesSBPReanimacaoRNMaiores34semanas26jan2016.pdf>.

34. Instituto Fernandes Figueira da Fiocruz and Centro de Referência da Rede de Banco de Leite Humano. Comunicação e informação [Internet]. Comunicado sobre o Zika Vírus e o Aleitamento Materno. Rio de Janeiro Rede Nacional de Bancos de Leite Humano; 2015 [acesso em 27 Jan 2016]. Available from: <http://www.redeblh.fiocruz.br/cgi/cgilua.exe/sys/start.htm?infoid=1847&sid=368>.