
ZIKA VÍRUS

ASSOCIAÇÃO MÉDICA BRASILEIRA

BUZZINI RF, BACHA H, SIMOES RS, BERNARDO WM

ELABORAÇÃO: 20 DE FEVEREIRO DE 2016

ESTA DIRETRIZ DESTINA-SE A MÉDICOS, ENFERMEIROS, AUTORIDADES DE SAÚDE PÚBLICA E PACIENTES EM RISCO DE INFECÇÃO COM O VÍRUS ZIKA, COM O OBJETIVO DE AVALIAR A EPIDEMIOLOGIA E APRESENTAÇÃO CLÍNICA DA INFECÇÃO PELO VÍRUS ZIKA, TRATAMENTOS E MÉTODOS PREVENTIVOS. FORAM CONSULTADAS FONTES DE INFORMAÇÕES DO MINISTÉRIO DA SAÚDE, ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DE SAÚDE E AGENCIA NACIONAL DE SAÚDE SUPLEMENTER. APÓS LEITURA DOS RESUMOS DE 210 ESTUDOS, FORAM INCLUIDOS OS ARTIGOS QUE CONTINHAM INFORMAÇÕES PERTINENTES AO PICO, SENDO OS CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO ESTUDOS EM ANIMAIS E TRABALHOS QUE NÃO CONDIZEM COM A BUSCA. OS DETALHES DA METODOLOGIA E DOS RESULTADOS DESSA DIRETRIZ ESTÃO EXPOSTOS NO ANEXO III.

RESULTADOS

1. QUAL A EPIDEMIOLOGIA DO ZIKA VÍRUS?

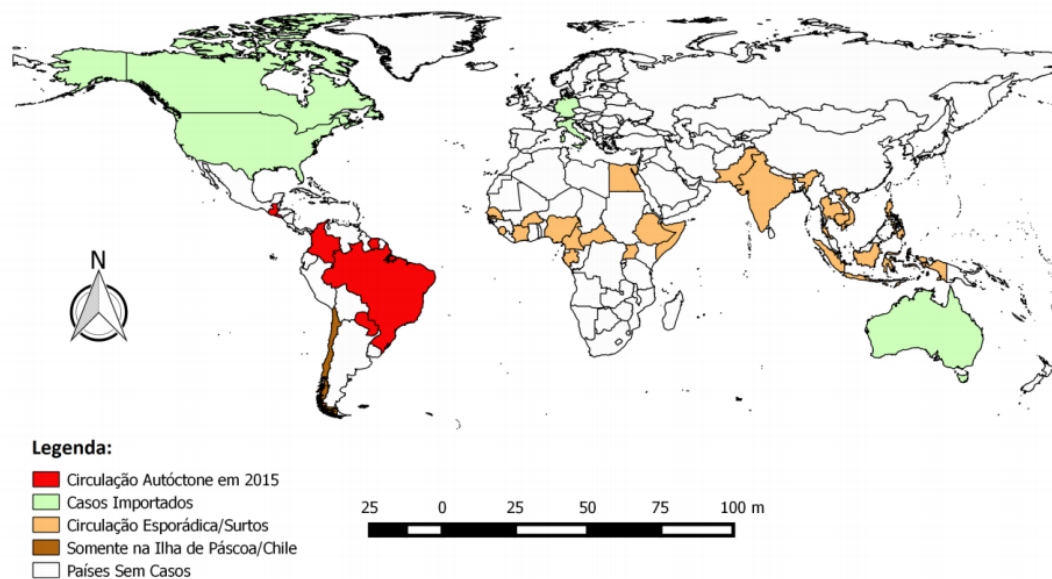
O vírus Zika (ZIKV) é um vírus transmitido por artrópodes (arbovírus) do gênero Flavivirus, família Flaviviridae.²(C) Foi isolado pela primeira vez em 1947 em um macaco na floresta Zika em Uganda.²(C)

Os Flavivírus são responsáveis pela febre amarela, febre de dengue e Zika, doenças encontradas principalmente em regiões tropicais³(D) e em grande parte das Américas, incluindo partes dos Estados Unidos⁴(D). Eles são zoonoses com um ciclo de transmissão que envolve primatas como reservatórios e mosquitos do gênero Aedes como vetores.³(D) O Zika vírus é transmitido, em ambiente urbano, principalmente por mosquitos Aedes aegypti, sendo este vetor também responsável pelos vírus da dengue e chikungunya.⁴(D)

Evidências sorológicas em humanos sugerem que a partir do ano de 1966 o vírus tenha se disseminado para o continente asiático. Atualmente há registro de circulação esporádica na África (Nigéria, Tanzânia, Egito, África Central, Serra Leoa, Gabão, Senegal, Costa do Marfim, Camarões, Etiópia, Quênia, Somália e Burkina Faso) e Ásia (Malásia, Índia, Paquistão, Filipinas, Tailândia, Vietnã, Camboja, Índia, Indonésia) e Oceania (Micronésia, Polinésia Francesa, Nova Caledônia/França e Ilhas Cook). Casos importados de Zika vírus foram descritos no Canadá, Alemanha, Itália, Japão, Estados Unidos e Austrália.

O Brasil está entre os países que apresentaram circulação autóctone em 2015, juntamente com outros países da América do Sul (Paraguai, Colômbia e Suriname) e Central (Guatemala).**(Figura 1)⁵(D)**

Figura1 - Distribuição dos países com confirmação de ocorrência mundial de Zika vírus em 2015.

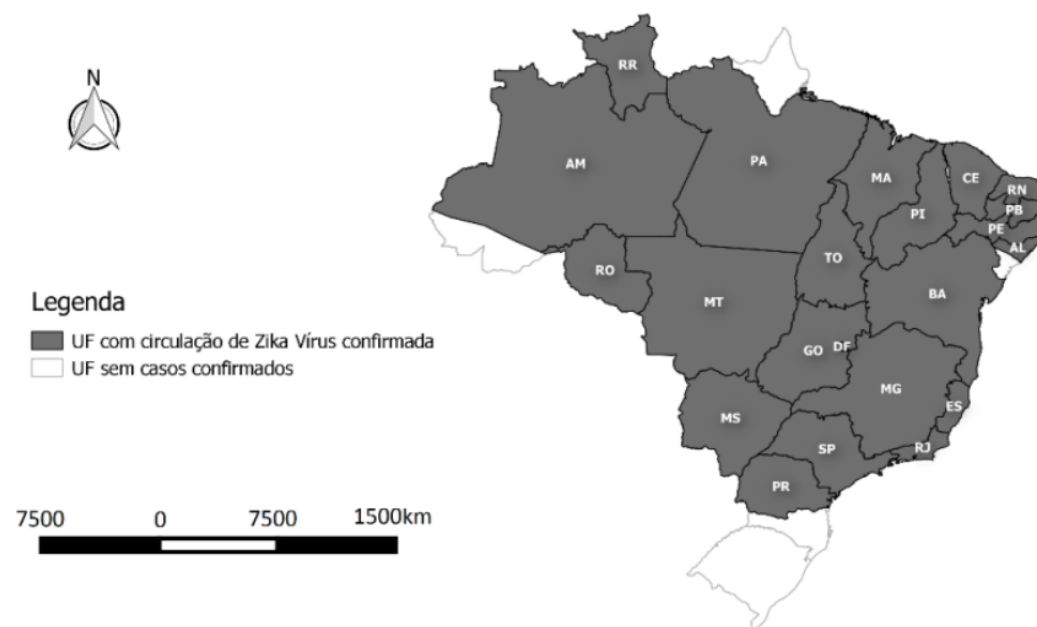


Fonte: artigos e sites oficiais (2009-2015). Dados atualizados em 27/11/2015.

O primeiro caso de surto de ZIKV fora da África e da Ásia ocorreu em 2007 no país insular do Pacífico Norte de Yap Island (Estados Federados da Micronesia).²(D) O recente surto de epidemias urbanas tem envolvido transmissão homem-a-homem com os mosquitos como vetor, contribuindo para que a dengue se tornasse a arbovirose mais proeminente em termos de saúde pública.³(D) O maior surto já registrado entre outubro de 2013 a abril 2014 na Polinésia Francesa, Pacífico Sul, com um número estimado de 28.000 casos. Em 2015, o primeiro surto documentado nas Américas ocorreu no Brasil em que os vírus da dengue (DENV) e Chikungunya (CHIKV) também circulam.²(D)

A transmissão para as Américas parece ter se originado nas Ilhas do Pacífico, e o estado brasileiro da Bahia foi o primeiro a identificar casos no Brasil, embora o estado de Pernambuco tenha um número maior de notificações. Até 10 de Dezembro de 2015, o ZIKV tinha se espalhado por outros 18 estados brasileiros e rapidamente se tornou uma epidemia, especialmente no nordeste.⁶(C) (**Figura 2** ⁷(D)) Foi identificado como um genótipo asiático através de análises filogenéticas da região nos 2 casos da Bahia. Estima-se que mais de 1 milhão de brasileiros tiveram infecções em 2015, o que reflete a capacidade do vírus em causar surtos de grande escala.⁶(C)

Figura 2 – Unidades da Federação com confirmação laboratorial do vírus Zika. Brasil, 2015/2016.



Fonte: Coordenação-Geral do Programa Nacional de Controle da Dengue (CGPNCD/DEVIT/SVS). Dados atualizados na semana epidemiológica 05/2016 (até 06/02/2016).

O vírus Zika geralmente causa uma doença leve, mas há um número crescente de relatos que apontam ser prejudicial ao feto, podendo causar anomalias congênitas em crianças nascidas de mulheres infectadas pelo vírus e graves complicações neurológicas.²(C)⁸(D) Entretanto o Ministério da Saúde foi notificado em novembro de 2015 sobre três óbitos fetais relacionados ao vírus Zika, nos quais as análises indicam que esse agente pode ter contribuído para agravamento dos casos e óbitos; constatando assim a primeira ligação de morte relacionada ao vírus Zika no mundo.⁵(D)

As manifestações em massa em grandes eventos desportivos colocam milhões de viajantes internacionais e residentes locais do país anfitrião em risco de contrair doenças infecciosas, incluindo aquelas localmente endêmicas. O vírus Zika despertou a atenção mundial devido à sua rápida propagação, desde a sua primeira detecção maio 2015 no Brasil, para 22 outros países e outros territórios nas Américas. Devido às lacunas de conhecimento e implicações na saúde pública do surto ZIKV atual nas Américas, cria-se cenário de grandes desafios para preparação da saúde pública e vigilância para os Jogos Olímpicos e Paraolímpicos que serão realizados no Rio de Janeiro, em agosto de 2016.⁹(D)

Em 01 de fevereiro de 2016, a Organização Mundial de Saúde (OMS) declarou a ocorrência de casos microcefalia em associação com a infecção pelo vírus Zika ser uma emergência de importância internacional Saúde Pública, e foi declarada uma "emergência global pela Organização Mundial de Saúde.⁰⁹(C) ¹⁰(D) Em 31 de dezembro de 2015, o Departamento de Puerto Rico de Saúde (PRDH) relatou o primeiro caso adquirido localmente de doença do vírus Zika em uma jurisdição dos Estados Unidos em um paciente do sudeste de Puerto Rico. Durante 23 de novembro de 2015 a 28 de janeiro de 2016, a

vigilância passiva e reforçada para a doença de vírus Zika identificou 30 casos confirmados por laboratório, a maioria (93%) dos pacientes residia no leste Puerto Rico ou área metropolitana de San Juan.¹⁰(C)

A organização do genoma do vírus de RNA de cadeia positiva segue a do flavivírus relacionados: 5'-C-prM-E-NS1-NS2a-NS2B-NS3-NS4A-NS4B-NS5-3, com um único quadro de leitura aberta que codifica as proteínas estruturais C, M e E e as proteínas não estruturais que desempenham funções na replicação e montagem. Com toda a probabilidade, o antagonismo da resposta do hospedeiro vai ser mediada por uma ou várias dessas proteínas não-estruturais. As regiões não traduzidas 5' e 3' são importantes na ciclização do genoma flavivirus e replicação com sequências conservadas (CS1-3) encontrados em flavivírus relacionados. Foram identificadas variações em CS1 e CS3 da forma do Zika MR 766 (ordem CS3-CS2-CS1) e isso deve ser investigado quando mais dados sequenciais forem disponibilizados, uma vez que pode influenciar a replicação e, possivelmente, interações vírus-hospedeiro e patogenicidade.¹¹(C)

RECOMENDAÇÃO:

O vírus Zika (ZIKV) é um vírus transmitido por artrópodes (arbovírus) do gênero Flavivirus que causa uma doença leve, podendo causar anomalias congênitas em crianças nascidas de mulheres infectadas. Evidências sorológicas em humanos sugerem que a partir do ano de 1966 o vírus tenha se disseminado para o continente asiático, e os casos de infecção no Brasil foram registrados a partir de 2015.

2. HÁ DIAGNÓSTICO ESTABELECIDO PARA O ZIKA VIRUS?

Diagnóstico Inespecífico

Os exames inespecíficos devem ser solicitados a fim de complementar a investigação e estadiamento dos casos. Durante o curso da doença ZIKA, poderão ser identificadas alterações em diversos exames laboratoriais, tais como: discretas a moderadas leucopenia e trombocitopenia; e ligeira elevação da desidrogenase láctica sérica, gama glutamiltransferase e de marcadores de atividade inflamatória (proteína C reativa, fibrinogênio e ferritina). Por esse motivo, são recomendados os seguintes exames complementares:¹²(D)

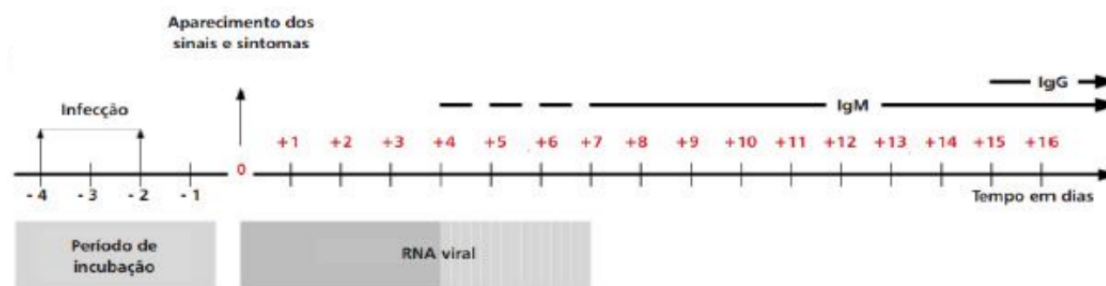
1. Hemograma
2. Dosagem sérica de AST/TGO e ALT/TGP
3. Dosagem sérica de bilirrubinas direta/indireta
4. Dosagem de ureia e creatinina
5. Dosagem sérica de lactato desidrogenase e outros marcadores de atividade inflamatória (proteína C reativa, ferritina)
6. Ecocardiograma
7. Avaliação oftalmológica com exame de fundo de olho
8. Exame de emissão otoacústica
9. Ultrassonografia de abdômen
10. Tomografia de crânio computadorizada sem contraste

Diagnóstico Específico

O diagnóstico laboratorial específico de vírus Zika baseia-se principalmente na detecção de RNA viral a partir de espécimes clínicos. O período de viremia é de curta duração, cargas virais mais elevadas ocorrem nos primeiros 3 dias, reduzindo após este tempo, a partir do quinto dia o teste mostra-se muito pouco sensível. Desta forma, seria possível a detecção direta do vírus em um período de 4 a 7 dias após do início dos sintomas. Recomenda-se que o exame do material seja realizado até o 5º dia do aparecimento dos sintomas.¹²(D) **(Figura 3)**

No Brasil, o exame preconizado para confirmação de vírus Zika é a reação em cadeia da polimerase via transcriptase reversa (RT-PCR), realizada em laboratórios de referência da rede do Sistema Único de Saúde (SUS).⁶(C) A utilidade clínica de RT-PCR é limitado para a análise de amostras de sangue recolhidas com menos de uma semana após o início dos sintomas, uma vez que o vírus ZIKV é excretado por um longo tempo em urina, tais amostras podem ser testadas até duas semanas após o início do sintomas.⁹(D) O RT-PCR também pode ser realizado em líquido amniótico, embora os valores preditivos positivos e negativos para qualquer infecção fetal ou desenvolvimento da patologia fetal são incertos. ⁹(D) A frequência de reações cruzadas com outros flavivírus (DENV, vírus da febre amarela) podem dificultar o diagnóstico. ⁶(C) Para a detecção de infecção passada ou recente, o teste de anticorpos do soro está para ainda para ser provado na vida real nas regiões de epidemias prévias de dengue e/ou vacinação em larga cobertura para febre amarela. ⁹(D)

Figura 3 – Oportunidade de detecção do Zika vírus segundo técnica laboratorial (isolamento, reação em cadeia da polimerase via transcriptase reversa – RT-PCR – e sorologia – IgM/IgG)



Fonte: Adaptado de Sullivan Nicolaides Pathology (2014).

Recomenda-se que em mulheres grávidas com sintomas e história de viagens a países associados ao surto de vírus Zika (em período de 2 semanas) seja feito o teste para o vírus. ¹³(D)

O teste de ácido nucleico (NAT) para detecção do vírus Zika não está disponível como rotina. Uma estratégia alternativa para NAT é inativação patogênica, um método proativo desenvolvido para reduzir ou suprimir a infecciosidade dos patógenos em produtos derivados do sangue (plasma fresco congelado (PFC) e de concentração de plaquetas (PLT)). Um tratamento fotoquímico usando um psoraleno (amotosaleno, S-59), em combinação com radiação ultravioleta A (UVA), foi testado utilizando material do banco de sangue do centro na Polinésia Francesa, a fim de inativar o vírus Zika, intercalando amotosaleno em estruturas de dupla hélice de DNA e RNA que formam adutos covalentes com as bases de pirimidina

mediante iluminação UVA; prevenindo a replicação e a transcrição do ácido nucléico e também inibe a mecanismos de reparação do DNA. ²(C)

Atualmente, não se conhece a sensibilidade ou especificidade do teste para infecção congênita, não sabendo se um resultado positivo é preditivo de uma anomalia fetal posterior, e ainda em caso afirmativo, qual a proporção de crianças nascidas após a infecção que terão anormalidades. ^{4,14}(D)

A amniocentese está associada com um risco global de 0,1% de perda de gravidez quando realizada em menos de 24 semanas de gestação, quando realizada ≥ 15 semanas de gestação está associada a menores taxas de complicações do que os realizados em idades gestacionais mais precoces; não sendo recomendada com ≤ 14 semanas de gestação. Os profissionais de saúde devem discutir os riscos e benefícios da amniocentese com seus pacientes, um resultado RT-PCR positivo no líquido amniótico seria sugestivo de infecção intra-uterina e potencialmente útil para mulheres grávidas. ⁴(D)

É recomendado o teste do vírus Zika para recém-natos com microcefalia ou calcificações intracranianas que nasceram de mulheres que viajaram ou residam em uma área com transmissão do vírus Zika durante a gravidez e para os recém-nascidos de mães com resultados positivos ou inconclusivos para a infecção pelo vírus Zika. ^{4,13,14}(D) O soro infantil deve ser recolhido a partir do cordão umbilical ou diretamente do bebê dentro de 2 dias após o nascimento; devendo ser testado para o RNA do vírus Zika, imunoglobulina M e anticorpos neutralizantes e IgM do dengue e anticorpos neutralizantes. Se o líquido cefalorraquidiano for coletado, este também deve ser testado da mesma forma, assim como o soro da mãe, se não tiver realizada durante a gestação, . A avaliação histopatológica da placenta e do cordão umbilical com a coloração imuno-

histoquímica vírus Zika em tecido fixado e vírus Zika transcrição da reação da cadeia da polimerase (RT PCR) reversa em tecido fixado e congelados podem também ser considerados.^{4,13}(D)

Para crianças com possibilidade de infecção congênita do vírus Zika, é recomendado: exame físico completo (incluindo medução cuidadosa da circunferência occipitofrontal, comprimento, peso); avaliação de anormalidades neurológicas, características dismórficas, esplenomegalia, hepatomegalia e erupção cutânea ou outras lesões de pele; ultra-som craniano ou ultra-som (a partir do 3º trimestre no pré-natal) investigando anormalidade do cérebro; avaliação da audição (testes otoacústicas evocadas emissões ou teste de audiometria de tronco encefálico) até 1 mês após o nascimento e avaliação oftalmológica (exame da retina) até 1 mês após o nascimento.¹³(D)

O **anexo I** descreve as orientações para coleta de amostras biológicas para o diagnóstico de infecções suspeitas por ZIKA vírus e seus diagnósticos diferenciais:¹²(D)

No **anexo II** estão descritos métodos de análise (tempo, volume, procedimento) das amostras biológicas para o diagnóstico de infecção por Zika vírus.

É recomendado que todos os casos sejam reportados ao estado e agências de saúde como "Como uma arbovirose, doença do vírus Zika é uma condição nacional de notificação obrigatória" ¹³(D)

RECOMENDAÇÃO:

Os exames inespecíficos devem ser solicitados a fim de complementar a investigação e estadiamento dos casos em situações especiais: gestantes e recém-natos. O diagnóstico laboratorial específico de vírus Zika baseia-se principalmente na detecção de RNA viral a partir de espécimes clínicos. É recomendado que os métodos diagnósticos incluam: a) A padronização de métodos de PCR para fins de comparação, b) Desenvolvimento de testes rápidos sorológicos específicos para estudos clínicos e epidemiológicos, c) Determinar o papel da carga viral na patogênese e na transmissão de útero e d) A validação do uso de espécimes não-sanguíneas. Deve ser solicitado o teste do vírus Zika para crianças com microcefalia ou calcificações intracranianas que nasceram de mulheres que viajaram ou residam em uma área com transmissão do vírus Zika durante a gravidez e para os recém-nascidos de mães com resultados positivos ou inconclusivos para a infecção pelo vírus Zika.

3. QUAIS AS MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS DO ZIKA VÍRUS?

Estima-se que 80% das pessoas infectadas com o vírus da Zika são assintomáticas, porém, quando a doença é sintomática é geralmente leve e caracterizada por início agudo de febre, exantema maculopapular, artralgia ou conjuntivite não purulenta.

⁴(D)

O período de incubação não é conhecido, mas os primeiros sintomas da doença ZIKA pode desenvolver-se entre 3 a 12 dias após a picada de mosquito e cesam dentro de 7 dias na maioria dos casos. Um em cada cinco casos que são sintomáticos sobrepõe-se com sinais clínicos causados por outras infecções de arbovírus como a dengue e a Chikungunya, como febre, mal-estar, erupções na pele (exantema maculo-papular é considerado imune mediada), conjuntivite (olhos vermelhos), dor muscular e articular e dor de cabeça. A doença grave é incomum ea maioria dos casos não necessitam de hospitalização.⁹(D)

São incomuns casos que requerem hospitalização grave e as mortes são raras.⁴(D) Em um estudo feito no Brasil, que incluiu erupção cutânea (21 de 29 mães [72,4%]), febre (13 mães [44,8%]), artralgia (11 mães [37,9%]), dor de cabeça (5 mães [17,2%]), e coceira (4 mães [13,8%]). Todas as mães negaram sinais ou sintomas de conjuntivite. Entre 23 mães que relataram sintomas durante a gravidez, 18 (78,3%) relataram sintomas ZIKV durante o primeiro trimestre da gravidez, 4 (17,4%) durante o segundo trimestre, e 1 (4,3%) durante o terceiro trimestre.⁶(C)

Estudo feito com pacientes em Porto Rico relatou como sinais e sintomas: erupção cutânea (77%), mialgia (77%), artralgia (73%) e febre (73%); sendo que três (10%) pacientes foram hospitalizados. Um caso ocorreu em um paciente internado por síndrome de Guillain-Barré, e uma mulher grávida.¹⁰(C)

Foram confirmadas infecções por vírus Zika em lactentes com microcefalia no Brasil, com um aumento acentuado do número de bebês nascidos com microcefalia, no entanto, não se sabe quantos dos casos microcefalia estão associados com a infecção pelo vírus Zika. Estudos estão em andamento para investigar a associação da infecção pelo vírus Zika e microcefalia, incluindo o papel de outros factores contributivos (por exemplo, infecção prévia ou concomitante com outros organismos, nutrição e meio ambiente).^{4,5}(D)

Como protocolo, algumas estão sendo definidos para a detecção de casos:¹²(D)

1. Gestante com sinais ou sintomas sugestivos de infecção pelo vírus Zika* durante a gestação ou até 40 dias antes de engravidar;
2. Feto com alterações do SNC sugestivas de infecção congênita, possivelmente causada pelo vírus Zika durante a gestação; ^{12,13}(D)
3. Aborto espontâneo decorrente de infecção congênita, com possível associação ao vírus Zika durante a gestação;
4. Natimorto decorrente de infecção congênita, com possível associação ao vírus Zika durante a gestação;
5. Recém-nascido vivo (RNV) com microcefalia ou outras alterações do SNC relacionadas a uma infecção congênita, possivelmente causada pelo vírus Zika durante a gestação.

Manifestações oftalmológicas de infecção congênita pelo vírus Zika ainda não são bem descritas, mas há relatos que no início de 2016 no Brasil, 3 bebês com microcefalia e suspeita de Zika por infecção intra-uterina, que tinha manchas de pigmento macular e perda do reflexo foveal, com 1 manifestando atrofia macular bem definida.⁶(C) Recem nascidos com circunferencia de cabeça ≤ 32 cm foram incluídos e submetidos a um exame clínico ocular e oftalmoscopia indireta, avaliação de anormalidades do nervo óptico, retina e coróide, após dilatação das pupilas. Nas crianças de 1 a 6 meses de idade, 31 foram diagnosticadas com microcefalia, e as alterações oculares em 10 dos 29 pacientes com microcefalia (34,5%), que foram examinados. Dezesete dos 20 olhos (85,0%) tinham anormalidades oftalmoscópicas e ainda 7 desses com achados bilaterais, dentre eles: lesões oculares como manchas de pigmento e atrofia coriorretiniana, mácula, retina nasal e a área paramacular. Foram observados dois componentes distintos: áreas circunscritas de atrofia coriorretiniana e de aglomeração pigmentada, sendo ainda constatada atrofia coriorretiniana rodeado por um halo hiperpigmentado e manchas hiperpigmentadas.⁶(C)

RECOMENDAÇÃO:

Pessoas infectadas com o vírus da Zika podem ser assintomáticas ou apresentarem sintomas caracterizados por início agudo de febre, exantema maculopapular, artralgia ou conjuntivite não purulenta, desenvolvidos entre 3 a 12 dias após a picada de mosquito, cessando em até 7 dias. Há indícios de alterações do SNC sugestivas de infecção congênita como a microcefalia.

4. HÁ CORRELAÇÃO ENTRE O ZIKA VÍRUS E A SÍNDROME DE GUILLAIN-BARRÉ?

A síndrome de Guillain-Barré tem sido relatada em pacientes após suspeita de infecção pelo vírus Zika.^{4,15}(D)

Uma mulher da Polinésia Francesa (40 anos), sem histórico médico de exceção de reumatismo articular agudo, foi hospitalizada devido déficits neurológicos, iniciando com quadro de parestesia das quatro extremidades dos membros, em um dia evoluindo para fraqueza muscular ascendente sugestivo de SGB (síndrome de Guillain-Barré) e no terceiro dia desenvolveu uma predominante tetraparesia nos membros inferiores, com parestesia das extremidades, mialgia difusa, e uma paralisia facial periférica bilateral, mas assimétrica, sem distúrbios respiratórios nem deglutição. A paciente referiu dor no peito relacionada com uma taquicardia ventricular sustentada, e hipotensão ortostática, sugestivo de disautonomia.. A eletromiografia confirmou uma desordem difusa desmielinizante. Após administração de imunoglobulina intravenosa polivalente (0,4 g / kg / dia por 5 dias) houve uma evolução favorável, sem comprometimento respiratório, recebendo alta hospitalar no 13º dia, a paralisia facial desapareceu lentamente e o 40º dia ela foi capaz de andar sem ajuda e teve um escore de força muscular satisfatória de 85/100. Dentre os exames laboratoriais a amostra específica para Zika de IgM e para Zika e Dengue de IgG avaliadas por ensaio de imunoabsorção enzimática foram positivos. Após 28 dias a amostra de soro confirmou anticorpos neutralizantes contra Zika e os quatro sorotipos da Dengue, indicando infecção recente. Isto levanta a hipótese de uma estimulação imune arbovírus sequencial responsável por tal agrupamento incomum de casos de SGB durante a circulação simultânea de ZIKA e dois sorotipos de dengue. O risco de desenvolver SGB seria, consequentemente, sustentada por uma sequência específica de infecções DENV e Zika.^{11,16}(C)

Desde o início da epidemia de infecção ZIKA, a incidência de SGB foi multiplicada por 20 na Polinésia Francesa, levantando a hipótese de uma potencial implicação da ZIKA. Mecanismos fisiopatológicos da SGB relacionada com Zika é desconhecida, e pode ser de origem imunológica. Também não há nenhuma explicação para o aparecimento dessa complicação não descritas anteriormente, que pode estar numa evolução genética do vírus a um genótipo mais patogénico, ou uma susceptibilidade particular na população polinésia. ^{11,16}(C)

RECOMENDAÇÃO:

Não há certeza da relação do Zika vírus com a Síndrome de Guillan-Barré, sendo atualmente sugerido que o risco de desenvolver a síndrome pode estar correlacionada com uma sequência específica de infecções Dengue e Zika.

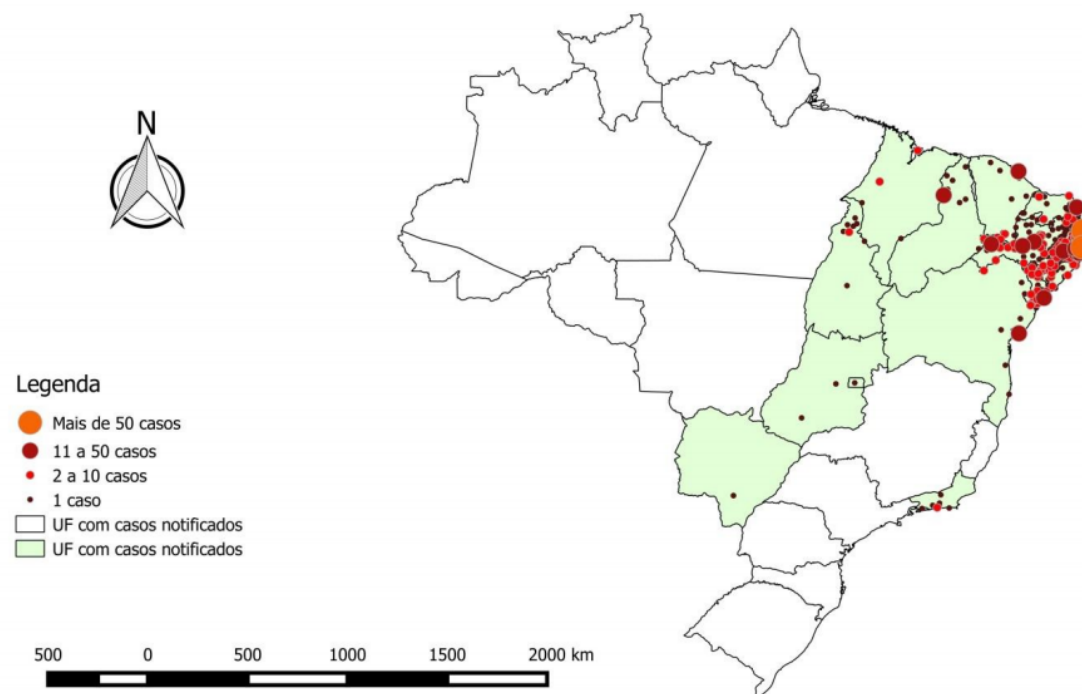
5. A MICROCEFALIA ESTA RELACIONADA AO ZÍKA VÍRUS?

Seis meses após o início do surto ZIKV no Brasil, houve um aumento incomum em recém-nascidos com microcefalia. Em 2015, 1248 novos casos suspeitos foram registrados, o que corresponde a uma prevalência de 99,7 por 100 000 nascidos-vivos, representando um aumento de 20 vezes em comparação com os últimos anos. Em 04 de janeiro de 2016, o Ministério da Saúde informou 3174 recém-nascidos microcéfalos, a maioria dos quais estavam em Pernambuco e quase todos no nordeste do Brasil.**(Figura 4)⁵(D)**

A aferição do perímetro cefálico (PC) deverá ser realizada com fita métrica colocada na região anterior do crânio – logo acima dos supercílios e passando sobre a protuberância occipital.¹²**(D)** A definição de microcefalia em recém nascidos a termo foi revisada, tendo como critério a redução no valor da circunferência da cabeça de ≤ 33 cm para ≤ 32 cm. ⁶**(C)**

A microcefalia pode ser detectada no pré-natal ou no momento do nascimento. É indicado acompanhamento e testes específicos para detecção do Zika vírus em mulheres grávidas potencialmente infectadas (viagem para ou residência em uma área com transmissão do vírus). ¹³**(D)**

Figura 4 - Distribuição espacial dos 311 municípios com casos suspeitos de microcefalia notificados até a semana epidemiológica 47. Brasil, 2015.



Fonte: Ministério da Saúde e Secretarias Estaduais de Saúde (atualizado em 28/11/2015). Dados sujeitos a alteração.

Permanecem em investigação 75,8% (3.852/5.079) dos casos notificados de Microcefalia e/ou alterações do SNC (em recém-nascido, natimorto, abortamento ou feto), sendo 62,5% (3.174/5.079) registrados em 2015 e 37,5% (1.905/5.079) até fevereiro de 2016. Destes, 15,1% (765/5.079) foram descartados para microcefalia e/ou alteração do SNC sugestiva de infecção congênita, 9,1% (462/5.079) foram confirmados e o restante ainda estão sob análise. Os casos confirmados, 91,1% foram encerrados exclusivamente por critério clínico-radiológico e 8,9% (41/462) foram confirmados para o vírus Zika por critério clínico-laboratorial (maioria por método sorológico); sendo ainda 94,9% confirmados na região Nordeste.⁷(D)

Feto com alterações do SNC sugestivas de infecção congênita, possivelmente causada pelo vírus Zika durante a gestação de acordo com os critérios para confirmação de casos são:¹²(D)

1. Achado ultrassonográfico de feto com circunferência craniana (CC) aferida menor que dois desvios padrões (< 2 dp) abaixo da média para a idade gestacional e sexo, acompanhada ou não de outras alterações do SNC ou sinais de infecção congênita, excluídas outras possíveis causas infecciosas e não infecciosas ou com diagnóstico laboratorial conclusivo para vírus Zika.
2. Achado ultrassonográfico de feto com alteração no sistema nervoso central (SNC) sugestivo de infecção congênita, com relato de exantema na mãe durante a gestação, excluídas outras possíveis causas infecciosas e não infecciosas ou com diagnóstico laboratorial conclusivo para vírus Zika.

Para confirmação de aborto espontâneo decorrente de infecção congênita com possível associação ao vírus Zika durante a gestação se dá como:¹²(D)

1. Aborto espontâneo de gestante com relato de exantema durante a gestação, sem outras causas identificadas, com identificação do vírus Zika em tecido fetal ou na mãe.

Natimorto decorrente de infecção congênita, com possível associação ao vírus zika durante a gestação é definido como caso confirmado se:¹²(D)

1. Natimorto de qualquer idade gestacional, apresentando microcefalia ou outras alterações do SNC, de gestantes com relato de doença exantemática durante a gestação, com identificação do vírus Zika na mãe ou no tecido fetal.

Recém-nascido vivo (RNV) com microcefalia ou outras alterações do SNC relacionadas a uma infecção congênita, possivelmente causada pelo vírus zika durante a gestação.¹²(D)

1. Recém-nascido vivo de qualquer idade gestacional, classificado como caso suspeito de microcefalia ou outras alterações de SNC possivelmente associadas com infecção pelo vírus Zika, em que tenha sido identificado o vírus Zika em amostras do RNV ou da mãe (durante a gestação).

Uma coorte de 35 recém-nascidos com microcefalia nascidos durante Agosto a Outubro de 2015, em oito dos 26 estados do Brasil, sendo que as mães de todos os 35 tinham vivido ou visitado áreas afetadas pelo vírus durante a gravidez. Vinte e seis (74%) das mães relataram ter tido uma erupção cutânea; 21 no primeiro trimestre, 5 no segundo trimestre. Vinte e cinco (71%) das crianças tiveram microcefalia grave (circunferência da cabeça > 3 DP abaixo da média para o sexo e idade gestacional), 17 (49%) tiveram pelo menos uma anormalidade neurológica, e 27 crianças tiveram estudos de neuroimagem com anormalidades. Os testes para outras infecções congênitas foram negativos. Todas as crianças tiveram uma punção lombar, como parte da avaliação e líquido cefalorraquidiano (LCR) coletados e enviados para um laboratório de referência no Brasil para testes de vírus de Zika e os resultados ainda não estão disponíveis.¹⁷(B)

RECOMENDAÇÃO:

Mais estudos são necessários para confirmar a associação de microcefalia com infecção pelo vírus Zika durante a gravidez e compreender quaisquer outros resultados da gravidez adversos associados com a infecção pelo vírus Zika.

6. COMO SE DÁ A TRANSMISSÃO DO ZIKA VIRUS?

O principal modo de transmissão do ZIKV entre os seres humanos é através da picada de um mosquito fêmea infectada da espécie Aedes. Além dos mosquitos, outros meios de transmissão têm sido sugeridas: a) relações sexuais, b) transfusão de sangue, c) a transmissão perinatal da mãe para o feto. ⁹(D)

O Aedes aegypti vive e se reproduz próximo das pessoas e suas casas, colocando seus ovos em água parada que se acumulam em poças, baldes, vasos de flores, latas vazias e outros recipientes. Eles mordem os seres humanos, principalmente durante o dia, dentro ou fora de suas casas. ⁹(D)

Embora seja possível que ZIKV pode ser transmitido da mãe para o feto durante qualquer trimestre da gestação, há dados que indicam que a infecção materna no primeiro trimestre representa um maior risco de ocorrência microcefalia fetal. ⁹(D)
¹⁷(B)

Mulheres grávidas podem ser infectadas com o vírus Zika em qualquer trimestre da gestação. A incidência de infecção pelo vírus nessa população não é conhecida atualmente, e os dados sobre as mulheres grávidas infectadas com o vírus da Zika são limitadas, não existindo evidência que sugira que as mulheres grávidas são mais susceptíveis à infecção pelo vírus Zika ou experiência de doença mais grave durante a gravidez. ⁴(D)

A transmissão materno-fetal do vírus Zika foi documentada durante a gravidez e apesar do RNA do vírus Zika ter sido detectado nas amostras patológicas de perdas fetais, não se sabe se o vírus foi o causador das perdas fetais. ⁴(D)

Em uma mulher Européia grávida que trabalhou por volta das 13ª de gestação nordeste do Brasil voltou para a Europa e fez os exames ultra-sonográficos realizados no final da gravidez, que mostraram pequenas calcificações na cabeça e no cérebro fetal, como tinha sido visto em outros casos ligados à Zika virus. Após A paciente escolheu uma interrupção tardia da gravidez e na autópsia, o cérebro fetal estava doente, com volume menor que o esperado para idade gestacional (84 g), uma completa ausência de giros cerebrais, dilatação grave de ambos os ventrículos laterais cerebrais, calcificações distróficas em todo o córtex cerebral e hipoplasia do tronco cerebral e medula espinal, incluindo a degeneração Walleriana no trato córtico-espinhal. Partículas do vírus Zika foram visualizadas em microscopia eletrônica, e uma grande quantidade de RNA genômico viral estava presente no cérebro, mas em nenhum outro órgãos. A sequência viral foi semelhante ao de outros isolados de vírus recentes Zika. Não houve evidência de qualquer anormalidade fetal genética ou outros agentes patogênicos foi encontrado. ¹⁸(C)

Os critérios convencionais para provar causalidade (com modificações) são ainda as que foram formuladas por Robert Koch, em 1890, o que requer o isolamento do organismo causador, a reinfecção de uma pessoa susceptível nos quais a doença característica desenvolve, e, em seguida, repetir isolamento do organismo. No entanto, os critérios de Koch são difíceis de aplicar, especialmente para manifestações raras, devastadores e intratáveis de uma doença. ¹⁸(C)

Dado que a maioria (80%) das pessoas com infecção por ZIKV são assintomáticos sendo que 4 entre eles são doadores de sangue, assim a transmissão através de transfusões de sangue é uma preocupação.⁹(D) Não é detectado se o doador está infectado durante questionário médico e o teste de ácido nucleico (NAT) para ZIKV não é adotado como uma rotina.²(C)

A transmissão sexual do vírus Zika é possível e é particularmente preocupante durante a gravidez. A possível transmissão sexual do Zika é baseada em relatos de três casos: 1) provável transmissão sexual do vírus Zika de um homem para uma mulher em que o contato sexual ocorreu poucos dias antes do início dos sintomas do homem; 2) transmissão sexual atualmente sob investigação; 3) único relatório do vírus em fase de replicação Zika isolado de sêmen de pelo menos 2 semanas e, possivelmente, até 10 semanas após o início da doença, o teste a reação em cadeia transcriptase-polimerase de amostras de plasma de sangue recolhidas ao mesmo tempo que as amostras de sêmen não detectaram vírus Zika. Em todos os três casos, os homens desenvolveram a doença sintomática; caso homens infectados não desenvolvam sintomas, podem transmitir vírus de Zika aos seus parceiros sexuais. A transmissão sexual do vírus Zika de mulheres infectadas para os seus parceiros sexuais não foi relatado. A transmissão sexual de muitas infecções, incluindo aqueles causados por outros vírus, é reduzida pelo uso correto e consistente de preservativos de látex. Nenhum teste adicional foi realizado, a duração de persistência do vírus no sêmen Zika permanece desconhecida.¹⁵(D)

RECOMENDAÇÃO:

O principal modo de transmissão do ZIKV entre os seres humanos é através da picada de um mosquito infectado, relações sexuais, transfusão de sangue e transmissão perinatal da mãe para o feto.

7. QUAL O TRATAMENTO PARA A INFECÇÃO POR ZIKA VÍRUS?

Não há tratamento antiviral disponível nem vacina contra o vírus Zika. O tratamento da infecção pelo vírus Zika deve abordar avaliação clínica e questões do desenvolvimento neurológico para necessidades particulares da criança. ^{4,8,13}(D)

O tratamento é geralmente de suporte e pode incluir repouso, líquidos e uso de analgésicos e antipiréticos. ⁵(D). A febre deve ser tratada com paracetamol. ⁴(D)

Embora a aspirina e outros medicamentos anti-inflamatórios não esteróides não são tipicamente usados na gravidez, estes medicamentos devem ser evitados até que a dengue pode ser descartada para reduzir o risco de hemorragia. ⁴(D)

Em uma mulher grávida com evidência laboratorial de vírus Zika no soro ou fluido amniótico, ultra-sonografias seriadas devem ser considerados para monitorar anatomia fetal e crescimento a cada 3-4 semanas. ⁴(D)

Para crianças com microcefalia ou calcificações intracranianas a recomendação é: Consulta com um geneticista clínico ou dismorfologista, consulta com um neurologista pediátrico para determinar imagens do cérebro adequada e avaliação adicional. ^{13,14}(D)

Teste para outras infecções congênitas, como a sífilis, toxoplasmose, rubéola, infecção por citomegalovírus, pelo vírus da coriomeningite linfocitária e do herpes simplex. Os clínicos devem considerar consultar um especialista em doenças infecciosas pediátrica. ¹³(D)

Exames de hemograma, contagem de plaquetas, e testes de função hepática e de enzimas, incluindo alanina aminotransferase, aspartato aminotransferase e bilirrubina.¹³(D)

Consideração de causas teratogênicas genéticos e outros baseados em anomalias congênitas adicionais que são identificados através de estudos de exames de imagem e clínicos.^{13,14}(D)

Os médicos devem realizar atenção maior até os 6 meses de idade, acrescido de qualquer acompanhamento adequado das anomalias detectadas através da triagem auditiva neonatal de audição.^{13,14}(D)

Os médicos devem avaliar cuidadosamente circunferência occipitofrontal e características de desenvolvimento e marcos ao longo do primeiro ano de vida, com uso de consultas adequadas com médicos especialistas (por exemplo, neurologia pediátrica, pediatria desenvolvimento e comportamentais, fisioterapia e da fala).^{13,14}(D)

RECOMENDAÇÃO:

Não há tratamento antiviral disponível nem vacina contra o vírus Zika. Devendo ser adotado atualmente: avaliação clínica, avaliação do desenvolvimento neurológico para crianças, pré-natal e exames para monitorar anatomia fetal e crescimento a cada 3-4 semanas.

8. QUAIS OS MÉTODOS PREVENTIVOS PARA A INFECÇÃO PELO VÍRUS?

MANEJO INTEGRADO DE VETORES (MIV)

A melhor forma de prevenção é a proteção contra picadas de mosquito.⁸(D) Toda a população deve adotar medidas que possam reduzir a presença de mosquitos transmissores de doenças, no caso o *Aedes aegypti*, eliminando os criadouros (retirar dos ambientes recipientes passíveis de armazenar água e proteger/cobrir adequadamente locais de armazenamento de água).¹²(D)

Um programa operacional de controle efetivo para o vetor transmissor da dengue fornece as bases para uma preparação adequada contra os vírus Zika e Chikungunya (CHIKV), uma vez que os três vírus são transmitidos pelo mesmo mosquito o *Aedes aegypti*. É necessário: ¹²(D)

1. Intensificar as ações de controle do *Aedes aegypti*, principalmente a eliminação de criadouros do vetor nos domicílios, pontos estratégicos (PE) e áreas comuns de bairros e cidades (por exemplo, parques, escolas e prédios públicos);
2. Organizar campanhas de limpeza urbana para eliminação de depósitos em áreas específicas em que a coleta de lixo não é regular;

3. Implementar medidas de controle nos locais de reprodução do vetor, através da utilização dos métodos preconizados nas diretrizes nacionais: eliminação e tratamento de depósitos, envolvendo ativamente os moradores e a comunidade por intermédios de ações educativas;
4. Definir as áreas de alta vulnerabilidade de transmissão e priorizar locais onde há concentração de pessoas (por exemplo, escolas, terminais, hospitais, centros de saúde);
5. Em áreas onde forem detectados casos de zika vírus, chikungunya e dengue, sugere-se a realização de bloqueio de casos com equipamentos portáteis de Ultrabaixo Volume (UBV) para eliminação dos mosquitos adultos infectados, com o intuito de bloquear a propagação da transmissão. Deve-se considerar também a utilização de equipamentos montados em veículos (UBV pesado) nas áreas com transmissão intensa. Esta ação é excepcional, e só é eficaz quando executada com pessoal adequadamente capacitado e treinado de acordo com as orientações técnicas do Ministério da Saúde.
6. Escolher adequadamente o inseticida a ser utilizado, em concordância com as recomendações do WHOPES/OMS, do Ministério da Saúde e dos dados relativos à resistência das populações de mosquito aos inseticidas;
7. Realizar a manutenção para o funcionamento adequado dos equipamentos, além de contar com um estoque estratégico de inseticidas para realização da atividade;

8. Intensificar as ações de supervisão do trabalho de campo, tanto do tratamento focal como das atividades de nebulização espacial.

Quanto ao uso de repelentes ambientais, a utilização correta dos saneantes regularizados na ANVISA submete a população apenas aos riscos ambientais ocasionados pelo possível contato com as substâncias químicas presentes nas formulações. Esses produtos não devem ser indicados ou utilizados diretamente em seres humanos, mas em superfícies inanimadas e/ou ambientes, seguindo sempre, com atenção, as orientações do fabricante, tais como: “Durante a aplicação não devem permanecer no local pessoas ou animais domésticos”, ou ainda “As mulheres grávidas não podem manipular o rodenticida”.¹⁹(D)

Os produtos comumente utilizados no combate e/ou no controle da população do mosquito *Aedes aegypti* são: inseticidas (indicados para matar os mosquitos adultos) encontrados principalmente em spray e aerossol; repelentes (afastam os mosquitos do ambiente), encontrados na forma de espirais, líquidos e pastilhas. Os inseticidas “naturais” à base de citronela, andiroba, óleo de cravo, velas, incensos, odorizantes, entre outros, não possuem comprovação de eficácia nem a aprovação pela ANVISA até o momento. Apenas o óleo de Neem, que possui a substância azadiractina, é aprovado pela ANVISA para uso em inseticidas, mas o produto deve estar registrado. Já os equipamentos que emitem vibrações, CO₂ ou luz, plantas e sementes, que funcionariam como atrativos para os mosquitos ou equipamentos com outras tecnologias, não são considerados saneantes passíveis de regularização junto a ANVISA. ¹⁹(D)

MEDIDAS DE PREVENÇÃO PESSOAL

Considerando a relação entre a ocorrência de microcefalia e a infecção pelo vírus Zika, recomenda-se a todas as gestantes e mulheres em idade fértil, com possibilidade de engravidar:

1. não viajar para áreas infectadas pelo vírus; ^{13,14}(D)
2. Evitar contato com pessoas com febre, rash cutâneo, ou infecções;
3. Se houver alteração no estado de saúde, principalmente até o 4º mês de gestação, comunicar o fato ao profissional de saúde para as devidas providências no acompanhamento da gestação; ¹²(D)
4. Adotar medidas de proteção contra mosquitos com manutenção de portas e janelas fechadas ou utilizar telas de proteção, usar calças compridas, camisa de manga longa e utilizar repelentes indicados para gestantes. ^{12,13,14}(D)
5. Evitar horários e lugares compresença de mosquitos ¹²(D)
6. 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. ¹²(D)

Considerando possível contato com o mosquito, gestantes devem utilizar repelente tópico a base de DEET ^{5,14}(D) A normativa estabelece condições específicas para uso da substância N,N-DIETILMETA-TOLUAMIDA ou N,N-DIETIL-3-METILBENZAMIDA (DEET), sendo que produtos a base de DEET não devem ser usados em crianças menores de 2 anos e, em crianças entre 2 e 12 anos, a concentração deve ser no máximo 10% e a aplicação deve se restringir a 3 por dia; concentrações superiores a 10% são permitidas para maiores de 12 anos. Além do DEET, no Brasil são utilizadas em cosméticos as substâncias repelentes Hydroxyethyl isobutyl piperidine carboxylate (Icaridin ou Picaridin) e Ethyl butylacetylaminopropionate (EBAAP ou IR3535), além de óleos essenciais como Citronela, Andiroba e outros. Entretanto, um número restrito de repelentes registrados apresenta óleos naturais em sua formulação. Durante o segundo e o terceiro trimestre de gestação é indicado que o uso tópico de repelentes a base de DEET, não apresentando riscos e repelentes à base de Ethyl butylacetylaminopropionate (EBAAP ou IR3535) também foram considerados seguros em gestantes.²⁰(D)

Pessoas infectadas com os vírus Zika, Chikungunya ou Dengue são o reservatório de infecção para outras pessoas, tanto em casa como na comunidade. Portanto, medidas de proteção pessoal, para minimizar a exposição dos pacientes aos mosquitos, tornam-se imperativas para evitar a propagação do vírus e, conseqüentemente, da doença. É importante informar a pessoa infectada e outros membros da família e da comunidade sobre os métodos para minimizar este risco, tanto por intermédio da redução da população do vetor como da possibilidade de contato entre o vetor e as pessoas.¹²(D)

Para prevenir a infecção relacionada à transfusão de sangue, o doador deve ser examinado para ZIKV e os questionários devem ser reestruturados com perguntas específicas para detecção de possível contato com o vírus. ¹⁵(D)

Recomendação

Não existe nenhuma vacina ou medicação para prevenir ou tratar a infecção pelo vírus Zika. Os principais métodos preventivos são: a proteção contra picadas de mosquito (repelentes ambientais ou tópico), medidas que possam reduzir a presença de mosquitos transmissores de doenças, não viajar para áreas infectadas pelo vírus, manutenção de portas e janelas fechadas ou utilizar telas de proteção, usar calças compridas, camisa de manga longa e utilizar repelentes indicados para gestantes, evitar horários e lugares com presença de mosquitos, utilização de exames específicos para doadores de sangue e o uso de preservativos em caso de mulheres em idade fértil com parceiros que tenham contato com áreas atingidas pelo vírus.

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. Aubry M1, Richard V1, Green J2, Broult J3, Musso D1. Inactivation of Zika virus in plasma with amotosalen and ultraviolet A illumination. Transfusion. 2016 Jan;56(1):33-40.
3. Choumet V, Desprès P. Dengue and other flavivirus infections. Rev Sci Tech. 2015 Aug;34(2):473-8, 467-72.
4. 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 Jan 22;65(2):30-3.
5. 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-epidemiol--gico---se-47.pdf>. Accessed December 26, 2015.
6. de Paula Freitas B1, de Oliveira Dias JR2, Prazeres J2, Sacramento GA3, Ko AI4, Maia M, et al. Ocular Findings in Infants With Microcephaly Associated With Presumed Zika Virus Congenital Infection in Salvador, Brazil. JAMA Ophthalmol. 2016 Feb 9.
7. Monitoramento dos casos de microcefalia no Brasil. INFORME EPIDEMIOLÓGICO Nº 12 – SEMANA EPIDEMIOLÓGICA (SE) 05/2016 (31/01 a 06/02/2016). Consultado dia 19/02/2016 <http://portalsaude.saude.gov.br/images/pdf/2016/fevereiro/12/COES-Microcefalias-Informe-Epidemiologico-12-SE-05-2016-12fev2016-13h30.pdf>.
8. Zika virus. Nurs Stand. 2016 Feb 10;30(24):17.
9. Petersen E, Wilson ME, Touch S, McCloskey B, Mwaba P, Bates M, et al. Rapid Spread of Zika Virus in The Americas - Implications for Public Health Preparedness for Mass Gatherings at the 2016 Brazil Olympic Games. Int J Infect Dis. 2016 Feb 4;44:11-15.
10. Thomas DL, Sharp TM, Torres J, Armstrong PA, Munoz-Jordan J, Ryff KR, et al. Local Transmission of Zika Virus - Puerto Rico, November 23, 2015-January 28, 2016. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2016 Feb 19;65(6):154-8.
11. KUNO G, CHANG GJ. Full-length sequencing and genomic characterization of Bagaza, Kedougou, and Zika viruses. Arch Virol. 2007;152(4):687-96.

- 12.** “Protocolo de Vigilância e Resposta à Ocorrência de Microcefalia – Versão 1.3/2016”, disponível no site www.saude.gov.br/svs.
- 13.** Staples JE, Dziuban EJ, Fischer M, Cragan JD, Rasmussen SA, Cannon MJ, Frey MT, 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. 2016 Jan 29;65(3):63-7.
- 14.** Oduyebo T, Petersen EE, Rasmussen SA, Mead PS, Meaney-Delman D, Renquist CM, et al. 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 Feb 12;65(5):122-7.
- 15.** Oster AM, Brooks JT, Stryker JE, Kachur RE, Mead P, Pesik NT, et al. Interim Guidelines for Prevention of Sexual Transmission of Zika Virus - United States, 2016. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2016 Feb 12;65(5):120-1.
- 16.** Oehler E, Watrin L, Larre P, Leparc-Goffart I, Lastere S, Valour F, Baudouin, et al. Zika virus infection complicated by Guillain-Barre syndrome--case report, French Polynesia, December 2013. Euro Surveill. 2014 Mar 6;19(9). Euro Surveill. 2014 Mar 6;19(9).
- 17.** 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.
- 18.** Rubin EJ, Greene MF, Baden LR. Zika Virus and Microcephaly. N Engl J Med. 2016.
- 19.** Uso de repelentes ambientais para controle do mosquito da dengue e orientações sobre sua utilização por grávidas. Disponível: j.mp/nota_saneantes.
- 20.** Uso de repelentes de inseto durante a gravidez. Disponível: j.mp/nota_repelentes.

ANEXO I

Diagnóstico Laboratorial – Lacen/PR Amostras de Recém-Natos (RN) com Microcefalia e Gestantes.¹²(D)

MATERIAL	PESQUISA	MÉTODO	PROCEDIMENTO DE COLETA	ARMAZENAMENTO E CONSERVAÇÃO	ACONDICIONAMENTO E TRANSPORTE
Soro	- STORCH: Sarampo Toxoplasmos e Rubéola Citomegalo- vírus Herpes Chikungunya Dengue Zika	Sorologia	Gestante: Coletar 10 mL de sangue sem anticoagulante; Separar 2 a 3 mL de soro. RN: Coletar 2 a 5 mL de sangue sem anticoagulante. Separar 0,5 a 1 mL de soro. Pode ser sangue obtido do cordão umbilical no momento do nascimento.	Em tubo de poliestireno com tampa de cor amarela (fornecido pelo laboratório). Refrigerar entre 2 a 8 °C por até 72 horas. Após este prazo, congelar a -20°C.	Em caixa de isopor com gelo reciclável.
Soro	- Zika	RT-PCR	Gestante: Coletar 10 mL de sangue sem anticoagulante; Separar 2 a 3 mL de soro. RN: Coletar 2 a 5 mL de sangue sem anticoagulante. Separar 0,5 a 1 mL de soro. Pode ser sangue obtido do cordão umbilical no momento do nascimento.	Em microtubo com tampa de rosca específico para RT-PCR (fornecido pelo laboratório). Refrigerar entre 2 a 8 °C se o prazo de entrega for até 24 horas. Após este prazo, congelar a -20°C.	Em caixa de isopor com bastante gelo reciclável. Enviar ao laboratório em até 24 horas, preferencialmente no mesmo dia da coleta.
Líquor	- Zika	RT-PCR	RN: Coletar 1 MI	Em microtubo com tampa de rosca específico para RT-PCR (fornecido pelo laboratório). Refrigerar entre 2 a 8 °C se o prazo de entrega for até 24 horas. Após este prazo, congelar a -20°C.	Em caixa de isopor com bastante gelo reciclável. Enviar ao laboratório em até 24 horas, preferencialmente no mesmo dia da coleta.

ANEXO I

Diagnóstico Laboratorial – Lacen/PR Amostras de Recém-Natos (RN) com Microcefalia e Gestantes.¹²(D)

MATERIAL	PESQUISA	MÉTODO	PROCEDIMENTO DE COLETA	ARMAZENAMENTO E CONSERVAÇÃO	ACONDICIONAMENTO E TRANSPORTE
Cordão Umbilical	- Zika	RT-PCR	RN: Coletar 3 mL do sangue, sem anticoagulante; Separar 0,5 a 1 mL de soro.	Em microtubo com tampa de rosca específico para RT-PCR (fornecido pelo laboratório). Refrigerar entre 2 a 8 °C se o prazo de entrega for até 24 horas. Após este prazo, congelar a -20°C.	Em caixa de isopor com bastante gelo reciclável. Enviar ao laboratório em até 24 horas, preferencialmente no mesmo dia da coleta.
Urina	- Zika	RT-PCR	Gestante com Rash: Coletar 10 mL até 8 dias após o início dos sintomas.	Em tubo estéril cônico com tampa de rosca específico para RT-PCR (fornecido pelo laboratório). Refrigerar entre 2 a 8 °C Se o prazo de entrega for até 24 horas. Após este prazo, congelar a -20°C.	Em caixa de isopor com bastante gelo reciclável. Enviar ao laboratório em até 24 horas, preferencialmente no mesmo dia da coleta.
Placenta	- Zika	RT-PCR	Coletar no momento do nascimento 3 fragmentos de 1cm ³ cada de tecido não fixado.	Em tubo estéril cônico com tampa de rosca específico para RT-PCR (fornecido pelo Lacen/PR). Não utilizar nenhum conservante. Refrigerar entre 2 a 8 °C. Se o prazo de entrega for até 24 horas. Após este prazo, congelar a -20°C.	Em caixa de isopor com bastante gelo reciclável. Enviar ao laboratório em até 24 horas, preferencialmente no mesmo dia da coleta.
Visceras	- Zika	RT-PCR	Natimorto: Coletar 1cm ³ de cérebro, fígado, coração, pulmão, rim, e baço.	Em tubo estéril cônico com tampa de rosca específico para RT-PCR (fornecido pelo Lacen/PR). Não utilizar nenhum conservante. Refrigerar entre 2 a 8 °C. Se o prazo de entrega for até 24 horas. Após este prazo, congelar a -20°C.	Em caixa de isopor com bastante gelo reciclável. Enviar ao laboratório em até 24 horas, preferencialmente no mesmo dia da coleta.
Visceras	- Zika	Histopatológico e Imuno histoquímica	Natimorto: Coletar 1cm ³ de cérebro, fígado, coração, pulmão, rim, e baço.	Em tubo estéril cônico com tampa de rosca específico para RT-PCR (fornecido pelo Lacen/PR), contendo formalina tamponada a 10%. Conservar em temperatura ambiente.	Em caixa de isopor em temperatura ambiente. Enviar ao laboratório em até 24 horas, preferencialmente no mesmo dia da coleta.

ANEXO II

Coleta, volume e tipo de amostras de casos suspeitos de microcefalia de gestantes sem rash com filho microcefálico, gestante com rash com filho microcefálico e recém-nascido com microcefalia para realização de sorologia e PCR em tempo real para Zika Vírus.¹²(D)

SOROLOGIA para Zika vírus			
	GESTANTE SEM RASH COM FILHO MICROCEFÁLICO	GESTANTE COM RASH COM FILHO MICROCEFÁLICO	RECÉM-NASCIDO COM MICROCEFALIA
PROCEDIMENTO	2 coletas	2 coletas	1 coleta
AMOSTRA	Soro	Soro	– Soro obtido do Sangue do Cordão Umbilical; – Líquor
VOLUME	2 – 3 MI	2 – 3 mL	0,5 a 1 mL de soro obtido do Sangue do Cordão Umbilical; – 1,0 mL de Líquor
TEMPO	1ª Coleta: Momento da confirmação da microcefalia do feto; 2ª Coleta: 3 a 4 semanas após a 1ª coleta.	1ª Coleta: até 3 a 5 dias após o início dos sintomas; 2ª Coleta: 3 a 4 semanas após a 1ª coleta.	Momento do nascimento.

ANEXO II

BIOLOGIA MOLECULAR – PCR Real Time

	GESTANTE SEM RASH COM FILHO MICROCEFÁLICO	GESTANTE COM RASH COM FILHO MICROCEFÁLICO	RECÉM-NASCIDO COM MICROCEFALIA
PROCEDIMENTO	1 coleta	1 coleta	1 coleta
AMOSTRA	Soro	Soro Urina	– Soro obtido do Sangue do Cordão Umbilical; – Líquor – Placenta
VOLUME	2 – 3 mL	Soro: 2 – 3 mL Urina: 10mL	– 0,5 a 1 mL de soro obtido do Sangue do Cordão Umbilical; – 1,0 mL de Líquor – Placenta.
TEMPO	Momento da confirmação da microcefalia do feto.	Soro: 0 a 5 dias após início dos sintomas Urina: até 8 dias após início dos sintomas	Momento do nascimento.

ANEXO III

A revisão bibliográfica de artigos científicos foi realizada na base de dados MEDLINE (PubMed) utilizando os termos (*MeSH terms*) isolados ou agrupados estruturados na forma P.I.C.O (das iniciais “Paciente”, “Intervenção”, “Controle”, “Outcome”), nas seguintes sintaxes:

Questão 1: (Bahia OR Brazil OR World cup OR São Paulo) AND (Epidemiology OR disease outbreaks OR Infectious Disease Outbreaks OR outbreaks OR Communicable Diseases OR Incidence OR Zika Virus Infection OR public health surveillance OR Health Transition) AND (arboviruses OR zika OR Zika virus OR zikv OR flavivirus)

Questão 2: (ZIKA OR ZIKA VIRUS OU ZIKV) AND (viruses OR diagnosis OR detection OR Disease Outbreaks OR Outbreaks OR Coinfection OR Co infection OR Mixed Infection OR Secondary Infection OR Co-infection OR Outcome OR Serologic Tests OR Serodiagnosis)

Questão 3: (ZIKA OR ZIKA VIRUS OU ZIKV) AND (viruses OR infections OR infection OR Signs and Symptoms OR Behavioral Symptoms OR Disease Outbreaks OR Outbreaks OR Pregnancy Outcome)

Questão 4: (ZIKA OR ZIKA VIRUS OU ZIKV) AND (Guillain-Barre Syndrome OR Guillain Barre Syndrome OR Inflammatory Polyneuropathies Acute OR Neuropathy OR Neuropathies OR Inflammatory Polyradiculoneuropathies OR Autoimmune Neuropathies OR Autoimmune Neuropathy OR Peripheral Nervous System Diseases OR Inflammatory Demyelinating Polyradiculoneuropathy OR Landry-Guillain-Barre Syndrome)

Questão 5: (ZIKA OR ZIKA VIRUS OU ZIKV) AND (Microcephaly OR Microcephalies OR Microlissencephalies OR Microlissencephaly OR Malformations of Cortical Development)

Questão 6: (Sêmen OR Sexually transmitted diseases OR Breast feeding OR Pregnancy OR Communicable diseases OR Virology OR Infectious Disease Transmission Vertical OR Infection Horizontal Transmission OR Infection Transmission) AND (ZIKA OR ZIKA VIRUS OU ZIKV)

Questão 7: (ZIKA OR ZIKA VIRUS OU ZIKV) AND (Treatment OR therapies OR Therapeutics OR Time-to-Treatment OR therapy OR effect of drugs OR drug effects OR pharmacologic effects OR Disease Management)

Questão 8: (public health surveillance OR Insect Repellents OR Pesticides OR DEET OR Preventive Health Services OR Health Promotion OR Immunization OR Preventive Medicine OR Primary Prevention OR prevention and control) AND (ZIKA OR ZIKA VIRUS OU ZIKV)

A fim de agregar informações regionais, foram consultadas fontes de informações do Ministério da Saúde, Organização Mundial de Saúde e Agencia Nacional de Saúde Suplementer. Após leitura dos resumos de 210 estudos, foram incluídos os artigos que continham informações pertinentes ao PICO, sendo os critérios de exclusão estudos em animais e trabalhos que não condizem com a busca.

Foram acessados no total 230 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.

OBJETIVO:

Esta diretriz destina-se a médicos, enfermeiros, autoridades de saúde pública, e pacientes em risco de infecção com o vírus Zika, com o objetivo de avaliar a epidemiologia e apresentação clínica da infecção pelo vírus Zika, tratamentos e métodos preventivos.

CONFLITO DE INTERESSE:

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



APOIO AMB E SOCIEDADES DE ESPECIALIDADES

