



UNIVERSIDADE FEDERAL DE SERGIPE
CENTRO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E DA SAÚDE
DEPARTAMENTO DE MEDICINA

JOELMA VIEIRA SANTOS

**ALTERAÇÕES NEUROLÓGICAS DO ZIKA VÍRUS NA GESTAÇÃO: UMA
REVISÃO SISTEMÁTICA**

Aracaju-SE

Outubro 2016

JOELMA VIEIRA SANTOS

**ALTERAÇÕES NEUROLÓGICAS DO ZIKA VÍRUS NA GESTAÇÃO: UMA
REVISÃO SISTEMÁTICA**

Monografia apresentada ao Colegiado do curso de Medicina da Universidade Federal de Sergipe, como requisito parcial para conclusão da graduação em Medicina.

Orientadora: Prof^a. Msc. Thais Serafim Leite de Barros Silva

Aracaju-SE

Outubro 2016

É concedida à Universidade Federal de Sergipe permissão para reproduzir cópias desta monografia e emprestar ou vender tais cópias desta monografia para propósitos acadêmicos e científicos. O autor reserva outros direitos de publicação e nenhuma parte deste trabalho acadêmico pode ser reproduzida sem a autorização por escrito do autor.

Santos, Joelma Vieira.

**ALTERAÇÕES NEUROLÓGICAS DO ZIKA VÍRUS NA GESTAÇÃO: UMA
REVISÃO SISTEMÁTICA.**

Aracaju, 2016.

42 páginas

**Trabalho de Conclusão de Curso. Centro de Ciências Biológicas e
da Saúde, Universidade Federal de Sergipe, São Cristóvão.**

1. Educação médica.

I. Universidade Federal de Sergipe. CCBS/DME.

II. Alterações neurológicas do Zika vírus na gestação: uma revisão sistemática.

JOELMA VIEIRA SANTOS

**ALTERAÇÕES NEUROLÓGICAS DO ZIKA VÍRUS NA GESTAÇÃO: UMA REVISÃO
SISTEMÁTICA**

Monografia apresentada ao colegiado de
Medicina da Universidade Federal de Sergipe,
como requisito parcial para conclusão da
graduação em Medicina, pela Universidade
Federal de Sergipe.

Aprovada em ____/____/____

Autor: _____
JOELMA VIEIRA SANTOS

Orientador: _____
Prof.^a THAIS SERAFIM LEITE DE BARROS SILVA

Examinador: _____

BANCA EXAMINADORA

AGRADECIMENTOS

Aos meus pais, Noemia Vieira Santos e João Batista dos Santos, por todo carinho e dedicação em todos os momentos. Sem vocês a realização desse trabalho seria muito difícil.

Ao meu filho maravilhoso! Luiz Otávio Vieira Ferreira por ser minha inspiração em tudo que faço. E por me fazer melhor a cada dia.

A Prof^a. Thaís Serafim Leite de Barros Silva, minha querida orientadora, agradeço pelos ensinamentos, pela disponibilidade em ajudar sempre que necessário.

Agradeço às minhas amigas Mônica Rodrigues Silva Ricardo e Áquila Talita Lima Santana Alves por se mostrarem sempre tão dispostas em me apoiar na realização desse trabalho.

Educação médica.

ALTERAÇÕES NEUROLÓGICAS DO ZIKA VÍRUS NA GESTAÇÃO: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA

Autora: Joelma Vieira Santos, Departamento de Medicina, Centro de Ciências Biológicas e da Saúde

Orientadora: Prof^ª Thaís Serafim Leite de Barros Silva, Departamento de Medicina, Centro de Ciências Biológicas e da Saúde.

Examinadores:

RESUMO

O Zika vírus (ZIKV) representa, atualmente, uma preocupação mundial, sobretudo no Nordeste do Brasil, onde foi detectada uma maior prevalência de microcefalia associada ao vírus. Para que seja possível minimizar as consequências provocadas pela infecção por ZIKV é necessário reconhecer, dentre outros fatores, as malformações cerebrais provocadas por ele. O presente artigo se propôs a realizar uma revisão sistemática sobre trabalhos que identificaram as alterações neurológicas sugeridas por neuroimagem de fetos ou recém-nascidos cujas mães foram infectadas pelo vírus Zika durante a gestação. A metodologia utilizada foi a partir da estratégia PICO (Paciente, Intervenção, Comparação e desfecho). Utilizou-se os descritores sugeridos pelo DeCs e Mesh, os descritores, por sua vez, foram inseridos na base de dados Pubmed que disponibilizou 116 artigos dos quais 11 foram selecionados após os critérios de inclusão e exclusão. Como resultado verificamos que as alterações neurológicas mais prevalentes são a microcefalia, calcificações intracranianas, ventriculomegalia e lissencefalia. A importância destes achados deve alertar neurologistas, pediatras, fisioterapeutas entre outros profissionais e, sobretudo, as entidades de saúde a elaborarem estratégias de manejo que minimizem as repercussões clínicas provocadas pela infecção congênita pelo Zika vírus.

Palavras chaves: Zika vírus, infecção, gestação, neuroimagem.

SUMÁRIO

INTRODUÇÃO.....1

REVISÃO DE LITERATURA.....2

REFÊRENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....6

NORMAS DE PUBLICAÇÃO.....9

ARTIGO ORIGINAL.....15

RESUMO.....16

ABSTRACTS.....17

INTRODUÇÃO.....18

MÉTODOS.....19

DISCUSSÃO.....19

CONCLUSÃO.....26

REFERÊNCIAS.....27

ANEXO 1 (TABELA 1).....30

ANEXO 2 (TABELA 2).....31

ANEXO 3 (GRÁFICO 1).....33

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

ZIKV: Zika vírus

RNA: Ácido desoxirribonucleico

OMS: Organização Mundial de Saúde

CDC: Centro de controle e prevenção de doenças

SNC: Sistema nervoso central

USG: Ultrassonografia

RMN: Ressonância magnética nuclear

TC: Tomografia Computadorizada

MS: Ministério da Saúde

RT-PCR: Transcriptase reversa- reação em cadeia da polimerase

ELISA: Ensaio de imunoabsorção enzimática

IgM: Imunoglobulina M

ESPII: Emergência de Saúde pública de importância internacional

DP: Desvio-padrão

TORCHS: Toxoplasmose, rubéola, citomegalovírus, herpes e sífilis

PHTs: Trofoblastos humanos primários

SBGM-ZETF: Sociedade brasileira de genética Médica-Força tarefa de embriopatia pelo Zika

SVC: Secretaria de vigilância em Saúde

PICO: Paciente, intervenção, comparação e desfecho

LCR: Líquido Cefalorraquidiano

VM: Ventriculomegalia

Decs: Descritores em ciência e saúde

1 INTRODUÇÃO

O Zika vírus (ZIKV) é um vírus que possui o RNA (ácido ribonucleico) como material genético. Ele pertence ao gênero Flavivírus, família Flaviviridae. É transmitido pelos mosquitos *Aedes aegypti* e *Aedes albopictus*, além disso, tem sido documentada a transmissão intrauterina resultando em infecção congênita (MENEZES et al., 2016). A OMS (Organização Mundial de Saúde) declarou o surto de Zika vírus ocorrido em 2015-2016, emergência de saúde pública de preocupação internacional devido a sua provável relação com o aumento expressivo dos casos de microcefalia (OLADAPO et al., 2016).

A associação causal entre o Zika vírus e a microcefalia foi reconhecida pela OMS e pelo CDC (Centro de Controle e Prevenção de Doenças) em abril de 2016 (FRANÇA et al., 2016). O Zika vírus foi detectado no fluido amniótico e no tecido cerebral de fetos diagnosticados com microcefalia durante o pré-natal e confirmada após o nascimento (BUEKENS et al., 2016). Experimentos in vitro demonstram que o ZIKV infecta células neurais corticais humanas progenitoras e limita o seu crescimento (FRANÇA et al., 2016; BUEKENS et al., 2016). Está associado a várias malformações do sistema nervoso Central (SNC) em fetos e recém-nascidos. Entre as malformações encontram-se a microcefalia, lisencefalia, atrofia cerebral e calcificações intracranianas. Estas lesões podem ser detectadas por USG (ultrassonografia), RMN (ressonância magnética nuclear) e tomografia computadorizada (TC) (WERNER et al., 2016).

Para que seja possível minimizar as consequências provocadas pela infecção por ZIKV é necessário reconhecer, dentre outros fatores, as manifestações neurológicas provocadas por ele. A comunidade científica tem-se empenhado nos últimos dois anos em pesquisas relacionadas ao Zika vírus e sua relação com anormalidades cerebrais graves em fetos cujas mães foram infectadas pelo vírus. O presente artigo se propôs a realizar uma revisão sistemática das alterações neurológicas identificadas através de exames de neuroimagem em fetos ou recém-nascidos cujas mães foram infectadas pelo vírus Zika durante a gestação. Almejamos que os achados possam alertar neurologistas, pediatras, fisioterapeutas entre outros profissionais e, sobretudo, as entidades de saúde a elaborarem estratégias de manejo que minimizem as repercussões clínicas provocadas pela infecção congênita pelo Zika vírus.

2 REVISÃO DE LITERATURA

O Zika vírus (ZIKV) é um vírus que possui o RNA (ácido ribonucleico) como material genético. Ele pertence ao gênero *Flavivírus*, família *Flaviviridae*. O genoma consiste em uma molécula de RNA de cadeia simples e de sentido positivo. Alguns estudos relatam três linhagens principais do ZIKV, uma original da Ásia e duas da África. O vírus foi isolado pela primeira vez em 1947 no Vale do Zika em Uganda a partir do macaco Rhesus (MENEZES et al., 2016; JERNEJ et al., 2016). O vírus foi encontrado pela primeira vez em humanos na Nigéria em 1954 (SIMÕES et al., 2016). É transmitido principalmente pelos mosquitos *Aedes aegypti* e *Aedes albopictus* (LUZ et al., 2015). Estes mosquitos estão intimamente relacionados com a febre amarela, dengue, vírus do Nilo Ocidental e da encefalite japonesa. A infecção por Zika vírus foi a primeira infecção conhecida transmitida por mosquitos capaz de causar anomalias congênitas em seres humanos (SIMEONE et al., 2016)

Em 2007, foi relatado um surto de infecção por Zika vírus nos Estados Federados da Micronésia que correspondeu ao primeiro diagnóstico por ZIKV para além da África e Ásia. Desde então, a infecção espalhou-se para outras ilhas do Pacífico, atingindo, posteriormente, o Brasil e a Colômbia (SALGE et al., 2016). No Brasil, a infecção foi reconhecida quase simultaneamente, em fevereiro de 2015 na Bahia e em São Paulo, a circulação da doença causada pelo ZIKV foi rapidamente confirmada pelo uso de métodos moleculares e, posteriormente foi reconhecida no Rio Grande do Norte, Alagoas, Maranhão, Pará e Rio de Janeiro, mostrando uma capacidade de dispersão impressionante, somente vista com o Chikungunya nos últimos dois anos nas Américas (VASCONCELOS, 2015).

O Brasil é o país com maior número de infecções notificadas pelo vírus. O Ministério da Saúde (MS) estimou o número de casos de infecções pelo Zika vírus a partir dos casos descartados para dengue e projeção com base na literatura internacional. Assim, a estimativa de infecção pelo ZIKV no Brasil, para 2015, ficou entre 497.593 a 1.482.701 casos (MENEZES et al., 2016). Há registro de circulação do vírus Zika em 23 Unidades Federadas do Brasil: Roraima, Rondônia, Amazonas, Pará, Tocantins, Maranhão, Piauí, Ceará, Rio Grande do Norte, Paraíba, Pernambuco, Alagoas, Sergipe, Bahia, Rio de Janeiro, São Paulo, Minas Gerais, Espírito Santo, Mato Grosso do Sul, Mato Grosso, Goiás, Distrito Federal e Paraná. (MINISTÉRIO DA SAUDE, 2016).

De acordo com o Ministério da Saúde (MS) o diagnóstico laboratorial específico do ZIKV baseia-se principalmente na detecção do RNA viral pelo método RT-PCR (transcriptase reversa e reação em cadeia da polimerase) a partir de espécimes clínicos. O período virêmico não foi estabelecido, mas se acredita que seja curto, o que permitiria, em tese, a detecção direta do vírus até 4-7 dias após o início dos sintomas, sendo, entretanto, ideal que o material seja examinado até o 4º dia. Os ácidos nucleicos do vírus foram detectados em humanos entre o 1º e o 11º dias após início dos sintomas. (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2016; DASGUPTA et al., 2016). Há testes que utilizam o método ELISA (ensaio de imunoabsorção enzimática) para reconhecimento da imunoglobulina M (IgM) e anticorpos neutralizantes, os quais podem ser colhidos após quatro dias do início dos sintomas, mas têm especificidade não confiável, uma vez que podem se positivar por reação cruzada com anticorpos de outros flavivírus (MENEZES et al., 2016).

Informações sobre alterações típicas laboratoriais associadas com a infecção por Zika Vírus são escassas, mas incluem, durante o curso da doença, leucopenia, trombocitopenia e ligeira elevação da desidrogenase láctica sérica, gama glutamil transferase e de marcadores de atividade inflamatória (proteína C reativa, fibrinogênio e ferritina). Em recente relato clínico de dois casos de Zika vírus importados da Polinésia Francesa para o Japão, houve a verificação de leucopenia e trombocitopenia moderada para ambos os casos; os mesmos achados laboratoriais foram observados recentemente em caso de Zika confirmado em um viajante canadense que retornou da Tailândia. (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2016).

Segundo a literatura, mais de 80% das pessoas infectadas não desenvolveram manifestações clínicas, porém quando presentes se assemelham ao da dengue e ao da chikungunya, os sintomas se caracterizam pelo surgimento do exantema maculopapular pruriginoso, febre intermitente, hiperemia conjuntival não purulenta e sem prurido, artralgia, mialgia e dor de cabeça, menos frequentemente, edema, dor de garganta, tosse e vômitos (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2016; CARVALHO et al., 2016; CUGOLA et al., 2016).

O surgimento de pacientes com manifestação neurológica com história prévia de infecção por ZIKV tem sido registrado em estados com circulação do vírus e circulação concomitante de dengue e/ou chikungunya, principalmente nos Estados da região nordeste. As manifestações neurológicas dos pacientes incluem encefalites, meningoencefalite, mielite, Síndrome de Guillain-Barré, entre outras (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2016). Atualmente, não se sabe se mulheres grávidas com hiperglicemia têm um risco aumentado

de infecção por Zika vírus ou sérias complicações devido ao vírus (NIELSEN, BYGBJERG, 2016).

Além da transmissão pelos mosquitos *Aedes aegypti* e *Aedes albopictus* as infecções pelo Zika vírus têm sido documentadas por transmissão intrauterina resultando em infecção congênita, transmissão intra-parto por mães em período de viremia, transmissão sexual, secreções como saliva e urina, por transfusão sanguínea e por exposição em laboratório. Existe ainda, o receio de que uma transmissão por transplante de tecido ou órgão possa ocorrer e apesar de o ZIKV ter sido encontrado no leite materno, esse tipo de transmissão não foi documentada (MENEZES et al., 2016 ; NUNES et al., 2016). Já foi descrita a Persistência do vírus nos testículos e no sêmen (MYSORERAR, DIAMOND, 2016).

Não existe tratamento específico. O tratamento dos casos sintomáticos recomendado é baseado no uso de acetaminofeno (paracetamol) ou dipirona para o controle da febre e manejo da dor. No caso de erupções pruriginosas, os anti-histamínicos podem ser considerados. No entanto, é desaconselhável o uso de ácido acetilsalicílico e outras drogas anti-inflamatórias em função do risco aumentado de complicações hemorrágicas descritas nas infecções por síndrome hemorrágica como ocorre com outros flavivírus (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2016).

Após o aumento de casos de microcefalia no estado do Pernambuco em outubro de 2015, foram reconhecidas importantes evidências da relação existente entre a presença do vírus e a ocorrência de microcefalia e óbitos neonatais (MENEZES et al., 2016). A Organização Mundial da Saúde (OMS), ao declarar o surto de Zika vírus um evento de Emergência de Saúde Pública de Importância Internacional (ESPII), em fevereiro de 2016, foi cautelosa e não assumiu a comprovação da relação causal com a microcefalia, embora tenha considerado a existência de uma possível associação. No mês seguinte, a OMS finalmente reconheceu a existência de um consenso científico sobre o envolvimento do vírus Zika na causalidade da microcefalia, com base nos resultados de estudos epidemiológicos, clínicos e biológicos disponíveis até então. (LIUZZI et al., 2016).

O vírus Zika ataca as células do cérebro humano, reduzindo a sua viabilidade e crescimento durante a neurogênese causando a microcefalia. A microcefalia primária é uma malformação cerebral grave caracterizada pela redução da circunferência da cabeça em até 2 DP (desvios-padrão) para idade e sexo. Os Pacientes apresentam deficiências cerebrais, comprometimento motor, visual, auditiva e das funções cognitivas. Está associada com a produção diminuída de células neuronais como consequência de defeitos proliferativos e

morte de células progenitoras corticais. Durante a gravidez, a etiologia primária da microcefalia varia de mutações genéticas a insultos externos. Os chamados fatores TORCHS (toxoplasmose, rubéola, citomegalovírus, herpes e sífilis) são as principais infecções congênitas que levam ao desenvolvimento comprometido do cérebro intra-útero (GARCEZ et al, 2016).

O ZIKV ignora os trofoblastos humanos primários (PHTs), células de defesa da placenta, para atingir o feto (BAYER et al., 2016). Os dados que sugerem a transmissão vertical e o papel causal do ZIKV no desenvolvimento de malformações congênitas incluem a detecção do RNA viral ou antígeno viral no líquido amniótico, na placenta, ou no tecido cerebral dos fetos ou crianças nas quais a microcefalia é diagnosticada após a morte no útero ou logo após o nascimento. Além disso, um estudo prospectivo envolvendo mulheres grávidas infectadas por ZIKV no Brasil mostrou que 29% dos fetos tinham anormalidades gestacionais incluindo microcefalia e restrição de crescimento intra-uterino (MYSORERAR, DIAMOND, 2016). Experimentos confirmam que o vírus Zika infecta células neurais corticais progenitoras humanas e limita o seu crescimento (BUEKENS et al., 2016)

Os dados de um estudo realizado na Polinésia Francesa sugeriu que o primeiro trimestre da gestação está associado ao maior risco de complicações fetais (BUEKENS et al., 2016). Em 17 de novembro de 2015, pesquisadores do Instituto Oswaldo Cruz (IOC / Fiocruz) detectaram a presença do genoma ZIKV em amostras de líquido amniótico de duas gestantes no estado da Paraíba, e a microcefalia foi confirmada através da ultrassonografia em exames nos fetos. A primeira escolha em relação a exames de imagem em crianças com esta malformação é a ultrassonografia transfontanelar (CARVALHO et al., 2016). As alterações neurológicas provocadas pelo Zika vírus envolvem microcefalia, calcificações intracranianas, malformações corticais severas, ventriculomegalia, hipoplasia cerebelar, hipodensidade anormal da substância branca entre outras (FRANÇA et al., 2016).

O Ministério da Saúde desenvolveu um protocolo detalhado de notificação e investigação de todas as crianças com microcefalia e todas as mulheres com suspeita de infecção pelo vírus Zika durante a gestação. Além disso, a Sociedade Brasileira de Genética Médica estabeleceu a Força-Tarefa de Embriopatia pelo Zika (SBGM-ZETF) que reúne geneticistas, obstetras, pediatras, neurologistas e radiologistas clínicos na revisão de casos incidentes de microcefalia, bem como de crianças nascidas de mães com suspeita de infecção pelo vírus Zika durante a gestação (SCHULER-FACCINE et al., 2015).

De acordo com orientações da OMS as gestantes devem ser aconselhadas a não viajar para áreas de contínuos surtos de vírus zika; mulheres grávidas cujos parceiros sexuais vivem ou viajam para áreas com surtos de vírus zika devem fazer sexo seguro ou se abster de atividades sexuais durante o período da gravidez. Viajantes para áreas com surtos de vírus Zika devem receber conselhos atualizados sobre riscos em potencial e medidas adequadas para reduzir a possibilidade de exposição a picadas de mosquito e, ao retornar, devem tomar as medidas adequadas, incluindo o sexo seguro, para reduzir o risco de transmissão continuada (OMS, 2016).

A Secretaria de Vigilância em Saúde (SVS) preconiza às Secretarias Estaduais e Municipais a notificação compulsória de todos os casos suspeitos, conforme anexo I da lista das doenças de notificação compulsória nacional, estabelecidas na Portaria nº 204 de 17 de fevereiro de 2016 (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2016).

3 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

MENEZES, Hugo Leonardo dos Santos; PACHECO, Júnia Nunes; TOMAL, Nayara Rubia et al. ZIKA VÍRUS ASSOCIADO À MICROCEFALIA. **Revista de Patologia do Tocantins**, v. 3, n. 2, p. 32-45, 2016.

OLADAPO, Olufemi T. et al. WHO interim guidance on pregnancy management in the context of Zika virus infection. **The Lancet Global Health**, 2016.

FRANÇA, Giovanny VA; SCHULER-FACCINI, Lavinia; OLIVEIRA, Wanderson K et al. Congenital Zika virus syndrome in Brazil: a case series of the first 1501 livebirths with complete investigation. **The Lancet**, v. 388, n. 10047, p. 891-897, 2016.

BUEKENS, Pierre; ALGER, Jackeline; BERGE, Eduardo, et al. Zika virus infection in pregnant women in Honduras: study protocol. **Reproductive Health**, v. 13, n. 1, p. 82, 2016.

HAZIN, Adriano N; PORETTI, Andrea; MARTELLI, Celina M. Turchi et al. Computed tomographic findings in microcephaly associated with Zika virus. **New England Journal of Medicine**, v. 374, n. 22, p. 2193-2195, 2016.

WERNER, Heron; SODRÉ, Danielle; HYGINO, Celso et al. First-trimester intrauterine Zika virus infection and brain pathology: prenatal and postnatal neuroimaging findings. **Prenatal Diagnosis**, v. 36, n. 8, p. 785-789, 2016.

BAYER, Avraham et al. Type III interferons produced by human placental trophoblasts confer protection against Zika virus infection. **Cell host & microbe**, v. 19, n. 5, p. 705-712, 2016.

CUGOLA, Fernanda R. et al. The Brazilian Zika virus strain causes birth defects in experimental models. **Nature**, v. 534, n. 7606, p. 267-271, 2016.

DASGUPTA, Sharoda. Patterns in Zika Virus Testing and Infection, by Report of Symptoms and Pregnancy Status—United States, January 3–March 5, 2016. **MMWR. Morbidity and mortality weekly report**, v. 65, 2016.

DE CARVALHO, Newton Sérgio; DE CARVALHO, Beatriz Freitas; FUGAÇA, Cyllian Arias et al. Zika virus infection during pregnancy and microcephaly occurrence: a review of literature and Brazilian data. **The Brazilian Journal of Infectious Diseases**, v. 20, n. 3, p. 282-289, 2016

GARCEZ, Patricia P. et al. Zika virus impairs growth in human neurospheres and brain organoids. **Science**, v. 352, n. 6287, p. 816-818, 2016.

LIUZZI, Giuseppina et al. Zika vírus and microcephaly: is the correlation causal or coincidental? **New Microbiologica**, v.39, n.2, p.83-85. 2016

LUZ, Kleber Giovanni; SANTOS, Glaucio Igor Viana dos; VIEIRA, Renata de Magalhães. Febre pelo vírus Zika. **Epidemiologia e Serviços de Saúde**, v. 24, n. 4, p. 785-788, 2015.

MINISTERIO DA SAÚDE. Disponível em: <http://portalsaude.saude.gov.br/index.php/exames-laboratoriais-zika>: Acesso em 18 de setembro/2016 às 12:30.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. Disponível em: <http://portalsaude.saude.gov.br/images/pdf/2016/janeiro/15/Protocolo-de-vigilancia-de-manifestacao-neurologica-Versao-FINAL.pdf> (Protocolo de vigilância dos casos de manifestações neurológicas de infecção viral prévia. Acesso em 18 de setembro/2016 às 22:40

MINISTÉRIO DA SAÚDE: Protocolo de vigilância dos casos de manifestações neurológicas com histórico de infecção viral prévia. pag 1. Brasília, dezembro de 2015). disponível em: <http://portalsaude.saude.gov.br/images/pdf/2016/janeiro/15/protocolo-de-vigilancia-de-manifestacao-neurologica-versao-final.pdf>. Acesso em 01 de setembro/2016 às 18:22

MINISTÉRIO DA SAÚDE. Disponível em: <http://portalsaude.saude.gov.br/index.php/o-ministerio/principal/leia-mais-o-ministerio/1139-secretaria-svs/vigilancia-de-a-a-z/zika/17874-manejo-clinico>) acesso em 01 de setembro/2016 às 18:00

MINISTÉRIO DA SAÚDE. Nota informativa – SVS/MS. Disponível em: <http://portalsaude.saude.gov.br/images/pdf/2016/marco/07/Nota-Informativa-zika.pdf>). Acesso em 01 de setembro/2016 às 19:05

MLAKAR, Jernej; KORVA, Misa; TUL, Nataša et al. Zika virus associated with microcephaly. **New England Journal of Medicine**, v. 374, n. 10, p. 951-958, 2016.

MYSOREKAR, Indira U.; DIAMOND, Michael S. Modeling Zika virus infection in pregnancy. **New England Journal of Medicine**, v. 375, n. 5, p. 481-484, 2016.

NIELSEN, Karoline Kragelund; BYGBJERG, Ib Christian. Zika virus and hyperglycaemia in pregnancy. **The Lancet**, v. 387, n. 10030, p. 1812, 2016.

NUNES, Magda Lahorgue et al. Microcephaly and Zika virus: a clinical and epidemiological analysis of the current outbreak in Brazil. **Jornal de Pediatria (Versão em Português)**, v. 92, n. 3, p. 230-240, 2016.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DE SAÚDE. Disponível em: http://www.paho.org/bra/index.php?option=com_content&view=article&id=5017:segunda-reuniao-do-comite-de-emergencia-sobre-zika-e-o-aumento-observado-em-disturbios-neurolgicos-e-malformacoes-neonatais&Itemid=816. Acesso em 19 de setembro/ 2016 às 02:55.

RUBIN, Eric J.; GREENE, Michael F.; BADEN, Lindsey R. Zika virus and microcephaly. **New England Journal of Medicine**, v. 374, n. 10, p. 984-985, 2016.

SALGE, A.K.M; CASTRAL T.C.; SOUSA, M.C.; SOUZA, R.R.G.; MINAMISAVA, R.; SOUZA, S.M.B. Infecção pelo vírus Zika na gestação e microcefalia em recém-nascidos: revisão integrativa de literatura. **Rev. Eletr. Enf.** [Internet]. 2016[acesso em: 16 de setembro de 2016; 18: e1137]. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.5216/ree.v18.39888>.

SCHULER-FACCINI, L. et al. Possible Association Between Zika Virus Infection and Microcephaly-Brazil, 2015. **MMWR. Morbidity and mortality weekly report**, v. 65, n. 3, p. 59-62, 2015.

SIMEONE, Regina M; MENDOZA, Shapiro; MEANEY-DELMAN, Dana. Possible Zika virus infection among pregnant women—United States and territories, May 2016. **MMWR. Morbidity and mortality weekly report**, v. 65, n.20, p.514-519, 2016.

SIMÕES, Ricardo; BUZZINI, Renata; BERNARDO, Wanderley et al. Zika virus infection and pregnancy. **Revista da Associação Médica Brasileira**, v. 62, n. 2, p. 108-115, 2016.

VASCONCELOS, Pedro Fernando da Costa. Doença pelo vírus Zika: um novo problema emergente nas Américas? **Revista Pan-Amazônica de Saúde**, v. 6, n. 2, p. 9-10, 2015.

4 NORMAS PARA A PUBLICAÇÃO

Revista da Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia

Informações Gerais

Femina é uma publicação mensal da Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia (FEBRASGO) que tem como principal objetivo divulgar artigos de revisão sistemática, além de artigos relacionados a tópicos específicos de Ginecologia ou Obstetrícia.

Os autores podem colaborar com a **Femina** com os seguintes tipos de manuscritos:

- Cartas ao Editor, que devem ser sucintas e apresentar um ponto de vista a respeito de artigo publicado na revista – não se deve ter como propósito primeiro polemizar com o colega;
- Artigos de Revisões Sistemáticas ou Meta-análise; sugere-se a leitura dos editoriais das edições de maio, junho e agosto de 2008 da **Femina**;
- Recomendações das Comissões Nacionais Especializadas da FEBRASGO;
- Normas das Comissões Nacionais Especializadas, para divulgação de normas e condutas aprovadas pelas Comissões Nacionais Especializadas da FEBRASGO.

Submissão do manuscrito

A submissão dos artigos ocorre pelo sistema cego (sem identificação de autores e instituições). O manuscrito é, então, analisado por conselheiros da revista, que geram pareceres, os quais são examinados, também de maneira cega, pelo editor científico e pelos

editores associados, que decidem sobre a conveniência da publicação. O Corpo Editorial seleciona, a cada edição, os artigos que serão publicados imediatamente. O recebimento do artigo pela editoria da revista **Femina** não assegura sua publicação; os autores são devidamente comunicados acerca dos pareceres.

Preparação do original

O número máximo de autores para cada manuscrito é 7 e o número máximo de referências é 25 – exceto para artigos de revisão, que podem contar com até 50 referências. O tamanho dos artigos deverá respeitar os limites da seção a que se destina:

- Artigo de Revisão Sistemática ou Meta-análise: 10 a 20 páginas – por volta de 10.000 a 35.000 caracteres;
- Cartas ao Editor: até 2 páginas – até 3.500 caracteres;
- Normas das Comissões Nacionais Especializadas: número de páginas/ caracteres a critério da diretoria da FEBRASGO;
- Resumo dos dois melhores trabalhos apresentados em congressos ou encontros anuais regionais de cada federada: as normas para composição do texto são enviadas para os presidentes das federadas. O original deve ser digitado em papel A4 e com espaçamento de 2 cm entre linhas (inclusive nas tabelas) e margens de 3 cm. O processador de texto aceito é o Word for Windows, de qualquer versão. As afirmações feitas nos artigos são de responsabilidade integral dos autores. Pede-se atenção à correção do português e do inglês.

Caixas-altas (letras maiúsculas) e sublinhados devem ser evitados; se julgar conveniente, expressá-los em itálico. O itálico deve ser reservado também para termos estrangeiros. Não usar pontos em sigla (INSS e não I.N.S.S.). Evitar siglas ou abreviaturas que não sejam oficiais ou clássicas e sempre explicá-las ao serem usadas pela vez primeira. Para a apresentação do manuscrito, pede-se que:

- notas de rodapé não sejam utilizadas;
- na página de rosto, seja inserido um título em português e sua versão em inglês;
- ainda na página de rosto, constem nome completo e titulação do(s) autor(es), nome da instituição onde os autores atuam, endereço completo, telefone, fax e e-mail do autor correspondente – com exceção dos Artigos de Revisão que dispensam este item;

- na segunda página, seja apresentado o resumo do trabalho, com o mínimo de 100 e máximo de 200 palavras. O texto deve ser corrido (sem parágrafo) e sem títulos ou subtítulos das partes. O resumo deve ainda apresentar de três a cinco palavras-chave selecionadas entre os termos que constam no Descritores em Ciência da Saúde (DeCS), disponíveis no endereço eletrônico <http://decs.bvs.br>. Para as seções Carta ao Editor e Normas das Comissões Especializadas, não é necessário resumo e palavras-chave.

- na página seguinte, apresentar o *Abstract*, uma versão fiel do Resumo, e as *keywords*, correspondentes aos termos em português encontrados no DeCS;

- na quarta página e subsequentes, deve ter início o corpo do trabalho. Em geral, trabalhos de revisão sistemática ou meta-análise devem dispor de:

- introdução, que deve ser breve e comunicar a relevância do tema. Deve conter ainda o objetivo do trabalho;

- metodologia, item que deve mencionar as palavras-chave empregadas nos sites de busca; o período em que a busca foi realizada; os sites de busca utilizados; o número de trabalhos encontrados; os critérios de seleção para inclusão/exclusão dos trabalhos encontrados;

- discussão ou comentário, que se destine a uma análise crítica dos trabalhos selecionados. Mencionar no texto o grau de evidência científica (A, B, C e D), seguida da referência. Por exemplo: “Evidências atuais demonstram que a prescrição profilática de progesterona é uma importante estratégia na prevenção do nascimento prematuro em grupos específicos de gestantes- (A). No entanto, alguns estudos não apresentaram resultados satisfatórios, (A).”;

- conclusão ou recomendações finais, para trazer ao leitor a resposta ao objetivo do trabalho.

Ressalta-se a necessidade do uso da medicina baseada em evidência para categorização dos trabalhos citados na revisão, utilizando-se a classificação proposta pela Associação Médica Brasileira (AMB, <http://www.amb.org.br>):

Grau de recomendação e força de evidência

- A: Estudos experimentais ou observacionais de melhor consistência (meta-análises ou ensaios clínicos randomizados)

- B: Estudos experimentais ou observacionais de menos consistência (outros ensaios clínicos não-randomizados ou estudos observacionais ou estudos caso-controle)
- C: Relatos ou séries de casos (estudos não-controlados)
- D: Opinião desprovida de avaliação crítica, baseada em consensos, estudos fisiológicos ou modelos animais.

Citações e referências

As citações e as referências deverão ser apresentadas de acordo com os requisitos do *International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE) Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals* – consultar links:

<http://www.icmje.org>; http://www.nlm.nih.gov/bsd/uniform_requirements.html e <http://www.bu.ufsc.br/bccsm/vancouver.html> (em português).

São aceitas até 25 referências – exceto para artigos de revisão, que podem apresentar até 50 referências, com ênfase para as mais recentes ou de maior relevância. Em trabalhos de revisão sistemática ou meta-análise, é indispensável, nas referências, a menção do seu nível de evidência científica. A Editoria Científica se reserva o direito, em casos especiais e selecionados, de permitir a inserção de mais de 25 referências. Como o tema é de revisão sistemática ou meta-análise, não se justifica – e não é aceita – a inexistência de referências recentes – publicada nos três últimos anos.

Exemplos de referências

Artigos de revistas

- Até seis autores:

Halpern SD, Ubel PA, Caplan AL. Solid-organ transplantation in HIV-infected patients. *N Engl J Med*. 2002;347(4):284-7.

- Mais de 6 autores:

Rose ME, Huerbin MB, Melick J, Marion DW, Palmer AM, Schiding JK, et al. Regulation of interstitial excitatory amino acid concentrations after cortical contusion injury. *Brain Res*. 2002;935(1-2):40-6.

Livros

FEBRASGO. Tratado de Ginecologia. Rio de Janeiro: Revinter; 2000. Eisen HN. Immunology: an introduction to molecular and cellular principles of the immune response. New York: Harper and Row; 1976.

Murray PR, Rosenthal KS, Kobayashi GS, Pfaller MA. Medical microbiology. 4th ed. St. Louis: Mosby; 2002. Gilstrap LC 3rd, Cunningham FG, VanDorsten JP, editors. Operative obstetrics. 2nd ed. New York: McGraw-Hill; 2002.

Capítulos de livros

Meltzer PS, Kallioniemi A, Trent JM. Chromosome alterations in human solid tumors. In: Vogelstein B, Kinzler KW, editors. The genetic basis of human cancer. New York: McGraw-Hill; 2002. p. 93-113.

Teses e dissertações

Borkowski MM. Infant sleep and feeding: a telephone survey of Hispanic Americans [dissertation]. Mount Pleasant (MI): Central Michigan University; 2002.

Trabalhos em eventos

Christensen S, Oppacher F. An analysis of Koza's computational effort statistic for genetic programming. In: Foster JA, Lutton E, Miller J, Ryan C, Tettamanzi AG, editors. Genetic programming. EuroGP 2002: Proceedings of the 5th European Conference on Genetic Programming; 2002 Apr 3-5; Kinsdale, Ireland. Berlin: Springer; 2002. p. 182-91.

Artigos de revistas na Internet

Abood S. Quality improvement initiative in nursing homes: the ANA acts in an advisory role. Am J Nurs [serial on the Internet]. 2002 Jun [cited 2002 Aug 12];102(6):[about 3 p.]. Available from: <http://www.nursingworld.org/AJN/2002/june/Wawatch.htm>

Monografias na Internet

Foley KM, Gelband H, editors [Internet]. Improving palliative care for cancer . Washington: National Academy Press; 2001 [cited 2002 Jul 9]. Available from: <http://www.nap.edu/books/0309074029/html/>

Homepage/Website

Cancer-Pain.org [Internet]. New York: Association of Cancer Online Resources, Inc.; c2000-01 [updated 2002 May 16; cited 2002 Jul. 9]. Available from: <<http://www.cancer-pain.org>>

American Medical Association [Internet]. Chicago: The Association; c1995-2002 [updated 2001 Aug 23; cited 2002 Aug 12]. AMA Office of Group Practice Liaison; [about 2 screens]. Available from: <http://www.ama-assn.org/ama/pub/category/1736.html>

Elementos não-textuais

Gráficos, gravuras, fotografias, esquemas, desenhos, tabelas, quadros, fórmulas etc. constituem os elementos não-textuais. Eles servem à elucidação, explicação e simplificação do entendimento do texto, devendo ser autoexplicativos. Os elementos devem ser mencionados no texto como Figura, Tabela, Gráfico ou Quadro, e numerados sequencialmente com algarismos arábicos, devendo possuir, além de identificação e número, título e fonte no rodapé. As tabelas deverão ser elaboradas em conformidade com a Norma de Apresentação Tabular do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE), de 1993.

Desenhos, gráficos, figuras ou outras ilustrações não-originais já publicados por outros autores devem ser submetidos à autorização para publicação na **Femina**.

Envio do original

Os manuscritos devem ser enviados exclusivamente por meio eletrônico, para o e-mail femina.febrasgo@gmail.com ou pelo endereço <http://www.febrasgo.org.br>, juntamente de carta de submissão (escaneada) assinada por todos os autores e com a declaração de que:

1. o manuscrito não foi submetido e/ou publicado por outra revista anteriormente;
2. a versão final foi lida e aprovada por todos os autores;
3. os direitos autorais serão repassado à FEBRASGO caso o artigo seja publicado.

O cadastro (login e senha) no endereço <http://www.febrasgo.org.br> permite o acompanhamento de todo o processo de avaliação e publicação do artigo.

ARTIGO ORIGINAL

Título do trabalho: Alterações neurológicas do Zika vírus na gestação: uma revisão sistemática.

Zika Virus Neurological Changes In Pregnancy: A Systematic Review

Autores: Joelma Vieira Santos¹; Mônica Rodrigues Silva Ricardo¹; Thaís Serafim Leite de Barros Silva².

1- Estudantes de Graduação do Departamento de Medicina da Universidade Federal de Sergipe - Brasil;

2- Professora Adjunta mestre do Departamento de Medicina da Universidade Federal de Sergipe - Brasil.

Campus da Saúde da Universidade Federal de Sergipe , situado na Rua Cláudio Batista, s/n, Bairro Cidade Nova Aracaju – SE, CEP: 49060-108.

Resumo

O Zika vírus (ZIKV) tem representado, uma preocupação mundial, sobretudo no Nordeste do Brasil, onde foi detectada uma maior prevalência de microcefalia associada ao vírus. Para que seja possível minimizar as consequências provocadas pela infecção por ZIKV é necessário reconhecer, dentre outros fatores, as malformações cerebrais provocadas por ele. O presente artigo se propôs realizar uma revisão sistemática sobre trabalhos que identificaram as alterações neurológicas sugeridas por neuroimagem de fetos ou recém-nascidos cujas mães foram infectadas pelo vírus Zika durante a gestação. A metodologia utilizada foi a partir da estratégia PICO (Paciente, Intervenção, Comparação e desfecho), utilizou-se os descritores sugeridos pelo DeCs e Mesh, os descritores, por sua vez, foram inseridos na base de dados Pubmed que disponibilizou 116 artigos dos quais 11 foram selecionados após os critérios de inclusão e exclusão. Como resultados, verificamos que as alterações neurológicas mais prevalentes são a microcefalia, calcificações intracranianas, ventriculomegalia e lissencefalia. A importância destes achados deve alertar neurologistas, pediatras, fisioterapeutas entre outros profissionais e, sobretudo as entidades de saúde a elaborarem estratégias de manejo que minimizem as repercussões clínicas provocadas pela infecção congênita pelo Zika vírus.

Palavras chaves: Zika vírus, infecção, gestação, neuroimagem.

Abstract

Zika virus (ZIKV) is currently a global concern, especially in the Northeast of Brazil, where a higher prevalence of microcephaly associated with the virus was detected. To minimize the consequences caused by ZIKV infection, it is necessary to recognize, among other factors, brain malformations caused by it. This article is proposed to conduct a systematic review of studies which have identified the neurological changes suggested by neuroimaging fetuses or newborns whose mothers were infected by Zika virus during pregnancy. The methodology used was PICO strategy (Patient, Intervention, Comparison and Outcome). The descriptors suggested by DeCs and Mesh were used, the descriptors, in turn, were inserted in the Pubmed database which provided 116 articles of which 11 were selected after the inclusion and exclusion criteria. The results found that the most prevalent neurological disorders are microcephaly, intracranial calcifications, ventriculomegaly and lissencephaly. The importance of these findings should alert neurologists, pediatricians, physical therapists and other professionals and, above all, the health authorities to develop management strategies that minimize the clinical consequences caused by congenital infection Zika virus.

Key words: Zika virus, infection, pregnancy, neuroimaging.

Introdução

O Zika vírus (ZIKV) é um vírus que possui o RNA (ácido ribonucleico) como material genético. Ele pertence ao gênero *Flavivírus*, família *Flaviviridae*. É transmitido pelos mosquitos *Aedes aegypti* e *Aedes albopictus*, além disso, tem sido documentada a transmissão intrauterina resultando em infecção congênita ¹(B). A OMS (Organização Mundial de Saúde) declarou emergência de saúde pública de preocupação internacional o surto de Zika vírus ocorrido em 2015-2016 devido a sua provável relação com o aumento expressivo dos casos de microcefalia² (B).

A associação causal entre o Zika vírus e a microcefalia foi reconhecida pela OMS e pelo CDC (Centro de Controle e Prevenção de Doenças) em abril de 2016³ (B). O Zika vírus foi detectado no fluido amniótico e no tecido cerebral de fetos diagnosticados com microcefalia durante o pré-natal e confirmada após o nascimento⁴ (B). Experimentos in vitro demonstram que o ZIKV infecta células neurais corticais humanas progenitoras e limita o seu crescimento ^{4, 5} (B) (C). Está associado a várias malformações do sistema nervoso Central (SNC) em fetos e recém-nascidos. Entre as malformações encontra-se a microcefalia, lisencefalia, atrofia cerebral e calcificações intracranianas. Estas lesões podem ser detectadas por USG (ultrassonografia), RMN (ressonância magnética nuclear) e tomografia computadorizada (TC)⁶ (C).

Para que seja possível minimizar as consequências provocadas pela infecção por ZIKV é necessário reconhecer, dentre outros fatores, as manifestações neurológicas provocadas por ele. A comunidade científica tem-se empenhado nos últimos dois anos em pesquisas relacionadas ao Zika vírus e sua relação com anormalidades cerebrais graves em fetos cujas mães foram infectadas pelo vírus. O presente artigo propôs-se a realizar uma revisão sistemática das alterações neurológicas identificadas através de exames de

neuroimagem em fetos ou recém-nascidos cujas mães foram infectadas pelo vírus Zika durante a gestação com o objetivo de que os achados possam alertar neurologistas, pediatras fisioterapeutas entre outros profissionais e sobretudo as entidades de saúde a elaborarem estratégias de manejo que minimizem as repercussões clínicas provocadas pela infecção congênita pelo Zika vírus.

Métodos

O presente artigo trata-se de um estudo de revisão sistemática realizada por dois avaliadores. A elaboração da pergunta científica desta revisão utilizou a estratégia PICO (população = gestantes, intervenção, = Infecção por Zika vírus, e desfecho = alterações neurológicas), foram utilizados os descritores sugeridos pelo DeCs e Mesh a seguir: (“Zika Virus” OR “Virus, Zika” OR “Zika Virus Infection” OR “Infection, Zika Virus” OR “Virus Infection, Zika” OR “Zika Fever” OR “Fever, Zika” OR “Zika Virus Disease”) AND (“Pregnancy” OR “Pregnancies” OR “Gestation”). Estes descritores foram inseridos na base de dados Pubmed, no dia 22 de julho de 2016, onde foram encontrados 116 artigos, os critérios de inclusão utilizados foram pesquisas utilizando apenas em seres humanos e realizados nos últimos 5 anos. Após a leitura de todos os títulos e resumos foram excluídos aqueles que não continham dados que levassem aos objetivos do nosso estudo e aqueles com grau de evidência D de acordo com a classificação proposta pela Associação Médica Brasileira. Sendo assim, foram selecionados 11 trabalhos para leitura dos quais 2 são estudos observacionais com nível de evidência B e 9 relatos e/ou séries de casos com nível de evidência C.

Discussão

Visão geral da patogênese do Zika vírus

Tem sido postulado que o ZIKV pode efetuar transferência direta dos vírus livres através das camadas trofoblásticas da placenta e atuar através de imunocomplexos, os imunocomplexos seriam responsáveis pelas lesões destrutivas no tecido neural fetal⁶ (C). Hazin⁵ (C), no entanto, refere que a presença de paquigiria, hipomielinização da substância branca e a hipoplasia cerebral na maioria dos fetos, sugerem que o ZIKV está associada com uma perturbação no desenvolvimento do cérebro ao invés da destruição cerebral.

Foi evidenciado um neurotropismo do vírus Zika quando partículas virais foram isoladas no tecido cerebral de um feto de 37 semanas cuja mãe apresentou infecção por ZIKV na 13ª semana⁷(C). Sarno⁸ (C) relata que RNA viral foi obtido por RT-PCR(transcriptase reversa e reação em cadeia da polimerase) a partir de extratos do córtex cerebral, medula oblonga, líquido cefalorraquidiano (LCR) e amniótico. No entanto, extratos de coração, pulmão, fígado, corpo vítreo do olho e placenta não evidenciaram presença RNA viral o que reforça a evidência de neurotropismo citado por Mlakar⁷(C). Infecções que ocorrem no início da gestação entre a 8ª e a 12ª semanas, isto é, durante a organogênese do cérebro, provocam lesões mais graves no parênquima cerebral levando a anormalidades estruturais⁹ (C).

Os achados decorrentes da infecção por Zika não são específicos e podem ser vistos em outras infecções congênicas como TORCHS (toxoplasmose, rubéola, citomegalovírus, herpes e sífilis), que afetam diferentes sistemas e órgãos, muitas estão associadas a um dano específico no cérebro incluindo microcefalia, calcificações (predominantemente periventriculares, mas também nos gânglios da base e no parênquima cerebral), ventriculomegalia, distúrbios de migração neuronal (paquigiria, polimicrogria, lissencefalia e esquizencefalia), hipoplasia cerebelar e anomalias da substância branca¹⁰(C).

Foram observadas anormalidade nos fetos de gestantes que foram infectadas por Zika em qualquer semana de gestação. Fetos infectados no primeiro trimestre tiveram

resultados sugestivos de alterações patológicas durante a embriogênese, mas anomalias do sistema nervoso central também foram vistos em fetos infectados com idades gestacionais mais avançadas como na 27ª semana¹¹(B).

- *O Nordeste brasileiro e a importância nas pesquisas*

O grande surto de ZIKV ocorrido no Brasil em 2015-2016 levou a 81,8% da produção científica selecionada para nosso estudo a utilizar o Brasil como banco de dados para suas pesquisas. Dentre os 11 estudos selecionados, apenas os de Prisca¹²(B) e Driggers¹³(C) estudaram casos de infecção congênita por Zika contraída fora do Brasil, os locais de estudo foram a Polinésia Francesa e Washington, respectivamente. Os casos da Polinésia Francesa foram de origem autóctone e o caso de Washington foi de origem estrangeira onde a infecção foi contraída através de uma viagem da gestante a países da América Central. O trabalho de Mlakar⁷ (C) produzido na Eslovênia relatou o caso de uma gestante infectada no Rio Grande do Norte, Nordeste brasileiro.

Em outubro de 2015, o Ministério da Saúde confirmou um crescimento na prevalência de nascimentos de crianças com microcefalia no Nordeste do Brasil, comparando às estimativas registradas anteriormente (cerca de 0,5/10 000 nascidos vivos) baseadas nas certidões de nascimento e incluem as descrições das maiores anomalias congênitas¹⁰(C). Esta informação favoreceu para que vários estudos fossem realizados nos estados nordestinos como evidenciado na tabela 1. (anexo 1)

- *Métodos laboratoriais utilizados no diagnóstico do Zika vírus*

Os trabalhos selecionados para esta revisão utilizaram como método de inclusão dos fetos ou dos recém-nascidos nas pesquisas a confirmação laboratorial da infecção por ZIKV ou o preenchimento dos critérios do protocolo de infecção congênita presumidamente associada ao vírus proposto pelo Ministério da Saúde. Como método de exclusão utilizaram

as malformações cerebrais de origens genéticas e infecções congênitas por TORCHS, uma vez que, as Infecções congênitas estão associadas muitas vezes a danos cerebrais¹⁰(C).

Os exames laboratoriais utilizados estão destacados na tabela 1 (anexo 1). Foi verificado que o método mais usado foi o RT-PCR. De acordo com o Ministério da Saúde o diagnóstico laboratorial específico do ZIKV baseou-se principalmente, na detecção do RNA viral a partir do método RT-PCR durante o período agudo da infecção. O vírus é detectável no sangue durante o período de viremia aguda e, posteriormente, na urina, geralmente, do 3º ao 14º dia. Os ensaios RT-PCR para ZIKV geralmente não estão disponíveis, a maioria dos casos de infecção por Zika no Brasil são diagnosticados clinicamente, sem confirmação laboratorial¹¹(B).

Há testes que utilizam a detecção da imunoglobulina M (IgM) e anticorpos neutralizantes através de método ELISA (ensaio de imunoabsorção enzimática) e a imunofluorescência, que permite a visualização de antígenos nos tecidos ou em suspensões celulares. A especificidade do método ELISA não é confiável, uma vez que podem se positivar por reação cruzada com anticorpos de outros flavivírus¹(B).

Foi observado que embora determinados trabalhos apresentassem uma amostra expressiva, após a aplicação dos critérios de inclusão esta era reduzida significativamente. Prisca¹² (B) iniciou sua pesquisa com uma amostra de 4.285 fetos e finalizou com uma amostra de 12 fetos, dos quais 9 preencheram os critérios diagnósticos sugeridos pelo Ministério da Saúde e apenas 3 obtiveram RT-PCR positivo. Carvalho¹⁴(C) relata que a falta de comprovação laboratorial da maioria dos casos em seu estudo origina viés de interpretação. Faccine¹⁰ (C) concluiu a sua pesquisa sem que os resultados laboratoriais fossem liberados.

- *Métodos de Diagnóstico por imagem das alterações cerebrais por ZIKV*

De acordo com o protocolo do Governo Brasileiro, todos os recém-nascidos com microcefalia devem ser submetidos à tomografia computadorizada (TC) sem contraste após o exame clínico. A ressonância magnética não está incluída no protocolo, porém, pode ser realizada mediante indicação clínica¹⁵(C). No entanto, Carvalho¹⁴(C) refere que a ultrassonografia transfontanelar é o exame de primeira escolha em recém-nascidos com microcefalia. Os métodos de imagem utilizados nos artigos selecionados para esta revisão foram ultrassonografia (USG), tomografia computadorizada (TC), ressonância magnética nuclear (RMN) e neurosonografia. A USG foi o método de imagem utilizado em 72,7% dos trabalhos, sobretudo, em pesquisas com fetos como mostrado na tabela 1. (anexo1)

- *Alterações neurológicas provocadas pelo Zika vírus*

As alterações neurológicas mais frequentes foram as calcificações intracranianas, ventriculomegalia, microcefalia e lissencefalia no gráfico 1(anexo 3) . A totalidade das alterações encontradas bem como os estudos que as evidenciaram estão descritas na tabela 2(anexo2).

As calcificações intracranianas foram citadas em todos os trabalhos. Cavalheiro⁹ (C) Acredita que durante a viremia da infecção materna por ZIKV ocorrem vasculites na circulação carotídea do cérebro provocando necrose do tecido cerebral e anormalidades de migração celular. As calcificações grosseiras graves seriam consideradas parte da calcificação cicatricial provocada pela infecção. As regiões do cérebro mais afetadas pelas calcificações foram os gânglios da base, regiões periventriculares, a transição entre a área cortical e subcortical além do próprio parênquima cerebral. Driggers¹³ (C) em seu estudo relatou o caso de uma gestante infectada pelo Zika vírus na 11ª semana de gestação e esta foi submetida a exames ultrassonográficos sequenciais nas 13ª, 16ª, 17ª e 19ª semanas, as calcificações intracranianas só foram visualizadas a partir da 19ª semana.

A ventriculomegalia (VM) foi observada em 90,9 % dos trabalhos dessa revisão. A VM representa um achado inespecífico na maioria das infecções congênicas¹²(B) e de acordo com Margoto¹⁶ (B) é a mais frequente anormalidade cerebral observada em fetos, sendo que 60% ocorrem de forma isolada. O prognóstico dos fetos com VM é ruim quando associada com anomalias do sistema nervoso central, aberrações cromossômicas, infecção e hemorragia cerebral. A VM moderada não progressiva unilateral pode constituir uma variante da normalidade da anatomia fetal. A VM secundária à redução da substância branca representa alterações subsequentes na conectividade hemisférica, provendo assim base para a deficiência cognitiva nestes pacientes.

A etiologia da VM permanece desconhecida. Provavelmente é multifatorial e frequentemente encontra-se associada com anomalias do sistema nervoso central, aberrações cromossômicas, infecção fetal ou hemorragia intracerebral¹⁶(B).

A ventriculomegalia não hipertensiva foi a mais prevalente dentre os artigos dessa revisão. Cavalheiro⁹ (C) assegura que este tipo de ventriculomegalia se dá secundariamente à falta de tecido cerebral e de modo semelhante Faccine¹⁰ (C) refere que o alargamento ventricular se dá devido atrofia cortical e subcortical. Hazin⁵(C) evidenciou que a ventriculomegalia grave comprometendo vários ventrículos foi observada em 53% dos recém-nascidos da sua amostra. No entanto, a ventriculomegalia atingindo levemente somente os ventrículos laterais foi observada por Werner⁶ (C) a partir de USG realizada na 33ª semana de gestação num feto cuja mãe foi infectada na 10ª semana.

A microcefalia foi encontrada em 9 estudos. A Organização mundial de saúde (OMS) determina que meninas que nascerem com o perímetro cefálico menor que 31,5 centímetros e meninos com menos que 31,9 centímetros serão notificados como casos suspeitos de microcefalia¹⁷(A). Faccine¹⁰(C) e Carvalho¹⁴(C) classificam a microcefalia como grave quando a medida do perímetro cefálico encontra-se acima de 3 DP (desvio-

padrão) abaixo da média para idade e sexo. Carvalho¹⁴ (C) classificou como leve a microcefalia entre 2-3 DP abaixo da média para idade e sexo.

A Microcefalia pode ser isolada ou combinada a outras anormalidades. Está associada, muitas vezes, a déficit neurocognitivo, deficiências motoras e alterações comportamentais¹⁸(B). Faccine¹⁰ (C) relata que as perturbações neurológicas provocadas pela microcefalia dependem das estruturas afetadas pelo vírus durante a gestação, as consequências podem variar de atrasos leves no desenvolvimento psicomotor à paralisia cerebral.

A etiologia da microcefalia é multifatorial. Fatores genéticos, infecciosos como TORCHS, etilismo, drogas ilícitas e distúrbios hipertensivos durante a gestação, toxinas ambientais, fusão prematura dos ossos do crânio (craniossinostose) e determinados distúrbios metabólicos estão entre as causas^{18,16}(B).

Segundo Prisca¹²(B) em pesquisa realizada na Polinésia Francesa, 9 dos 12 fetos investigados, embora apresentassem alterações cerebrais importantes não apresentaram microcefalia. Ainda de acordo com este estudo, a microcefalia fetal ocorre no primeiro trimestre da infecção pelo vírus Zika numa estimativa quantitativa de 95 / 10.000. Prisca¹² (B) forneceu a primeira estimativa quantitativa do risco de microcefalia no feto / recém-nascido cuja mãe foi infectada por ZIKV bem como os dados do seu estudo sugeriram que no primeiro trimestre da gestação da infecção está ligada ao maior risco de complicações.

A lissencefalia e/ou a paquigiria foram citados em 5 estudos. A lissencefalia é um termo genérico usado para descrever um espectro de diferentes tipos de malformações cerebrais congênitas. A forma clássica compreende a agiria e a paquigiria que são resultantes de distúrbios na migração dos neurônios neocorticais durante os primeiros meses de gestação ocasionando um desenvolvimento anormal dos sulcos e giros cerebrais que, por sua vez, dão ao cérebro um aspecto liso^{19,20}(B). Os distúrbios da migração neuronal se

desenvolvem devido à interrupção do movimento normal dos neurônios pós-mitóticos da zona ventricular à placa cortical durante a embriogênese, que resultam na ausência total ou subtotal de sulcos corticais e a arquitetura da placa cortical é severamente alterada. Em agiria, há ausência de sulcos profundos em mais do que um lóbulo e a espessura do córtex é de 10-20 mm, enquanto nas paquigirias sulcos estão presentes, mas são mais largas do que no córtex normal. Além disso, o córtex cerebral afetado tem apenas quatro camadas desenvolvidas em vez das seis camadas normais²¹(B). O diagnóstico da lissencefalia pode ser realizado por USG tridimensional e RMN²⁰(B). As consequências clínicas da lissencefalia podem ser déficit intelectual e motor, epilepsia, atraso no desenvolvimento global, em casos mais graves podem ser detectados tetraparesia espástica e microcefalia²⁰(B).

Embora ainda não exista um padrão radiográfico patognomônico definitivo das alterações neurológicas causada pela infecção por Zika vírus, calcificações difusas que envolvem os gânglios da base e a transição cortical e subcortical em associação com microcefalia, lissencefalia e em ausência de ventriculomegalia hipertensiva, são características dessa infecção⁹(C).

Conclusão

Verificamos nesta revisão que as alterações neurológicas associadas à infecção pelo Zika vírus mais prevalentes são as calcificações intracranianas, ventriculomegalia, microcefalia e a lissencefalia. Os diagnósticos destas alterações bem como o reconhecimento das repercussões clínicas são importantes para elaboração de medidas que minimizem o impacto na vida da criança afetada e do seu cuidador. Acreditamos que uma equipe multidisciplinar deve ser firmada e as entidades de saúde devem reconhecer o seu papel fundamental no incentivo às pesquisas relacionadas ao Zika vírus e na elaboração das estratégias necessárias para assistência às crianças vítimas dessa infecção.

Referencias bibliográficas

1. Menezes HLS, Pacheco JN, Tomal NR, Guedes VR. Zika vírus associado à microcefalia. Rev Pat Tocantins. 2016; 3 (2): 32-45.
2. Oladapo OT, Souza JP, Mucio B, León RGP, Perea W. WHO interim guidance on pregnancy management in the context of Zika virus infection. Lancet. 2016; 4: e510-11.
3. França GVA. Congenital Zika virus syndrome in Brazil: a case series of the first 1501 live births with complete investigation. Lancet. 2016; 6736(16): 30902-3.
4. Buekens P, Alger J, Althabe F, Bergel E, Berrueta AM, Bustillo C, et al. Zika virus infections in pregnant Women in Honduras: study protocol. Reproductive Health. 2016; 82 (13): 2-6.
5. Hazin AN, Poretti A, Martelli CMT, Huisman TA. Computed tomographic findings in microcephaly associated with Zika virus. N Engl J med. 2016; 374 (22): 2193-5.
6. Werner H, Sodré D, Hygino C, Guedes B, Fazecas T, Nogueira R. First-trimester intrauterine Zika vírus infection and brain pathology: prenatal and postnatal neuroimaging findings. Prenatal Diagnosis. 2016; 36: 785-9.
7. Mlakar J, Korva M, Tul N, et al. Zika virus associated with microcephaly. N Engl J Med. 2016;374(10):951–8.
8. Sarno M, Sacramento GA, Khouri R, do Rosário MS, Costa F, Archanjo G, et al. Zika Virus Infection and Stillbirths: A Case of Hydrops Fetalis, Hydranencephaly and Fetal Demise. PLoS Negl Trop Dis. 2016; 10(2): e0004517. doi:10.1371/journal.pntd.0004517
9. Cavaleiro S, Lopes A, Serra S, Cunha AD, Costa MDSD, Moran A, et al. Microcephaly and Zika vírus: neonatal neuroradiological aspects. Childs Nerv Syst. 2016; 32:1057-60.

10. Faccine LS, Ribeiro EM, Feitosa IML, Horovitz DDG, Cavalcanti DP, Pessoa A, et al. Possível associação entre infecção pelo vírus Zika e a microcefalia Brasil/2015. MMWR. 2016; 6(3): 1-4.
11. Brasil P, Pereira JP Jr, Raja Gabaglia C, et al. Zika virus infection in pregnant women in Rio de Janeiro-preliminary report. N Engl J Med. 2016; published online March 4. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1602412>.
12. Prisca AG, Besnard M, Guignot DE, Jouannic JM, Garel C. Prenatal brain MRI of fetuses with Zika vírus infection. Pediatr Radiol. 2016; 46: 1032-9.
13. Driggers RW, HO CY, Korhonen EM, Kuivanen S, Jääskläinen AJ, Samura T, et al. Zika virus infection with prolonged Maternal viremia and fetal brain abnormalities. N Engl J Med. 2016; 374 (22): 2142-51.
14. Carvalho FHC, Cordeiro KM, Peixoto AB, Tonni G, Moran AF, Feitosa FEL, et al. Associated ultrasonographic finding in fetuses with microcephaly because of suspected Zika vírus (ZIKV) infection during pregnancy. Prenatal diagnosis. 2016; 36: 882-7.
15. Aragão MFV, Lindem VVD, Lima AMB, Coeli RR, Rocha MA, Silva PS, et al. Clinical features and neuroimaging (CT and MRI) finding in presumed Zika vírus related congenital infection and microcephaly: retrospective case series study. BMJ. 2016; 353: i1901.
16. Margotto PR. Significado perinatal das dilatações ventriculares cerebrais ventriculomegalias fetal e neonatal hidrocefalias fetal e neonatal. Santa Catarina, 2016.
17. Organização Mundial de Saúde. Microcefalia disponível em <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/microcephaly/es/> acesso em 12 de setembro/2016 às 15:01

18. Cauchemez S, Besnard M, Bompard P, Dub T, Prisca AG, Guignot DE, et al. Association between Zika virus and microcephaly in French Polynesia, 2013-2015: a retrospective study. *Lancet*. 2016; 387 (10033): 2125-32.
19. Tonni G, Pattacine P, Bonasoni MP, Júnior EA. Prenatal diagnosis of lissencephaly type 2 using three-dimensional ultrasound and fetal MRI: case report and review of the literature. *Rev Bras Ginecol Obstet*. 2016; 38: 201-6.
20. Cerovac N, Terzić M, Borković M, Divac N, Stojanović R, Prostran M. Prenatal diagnosis of lissencephaly: A case report. *Vojnosanit Pregl*. 2016 ;73(1):77-82.
21. Roy U, Pandit A, Das U, Panwar A. “Reverse Tigroid” Pattern in Pachygyria: A Novel Finding. *J Clin Imaging Sci*. 2016; 6: 15.

Anexo 1.

Tabela 1- Dados descritivos dos métodos utilizados pelos artigos selecionados

Autor (Ano)	Grau de Evidência	Local do Estudo	Número da amostra	Tipo de amostra	Exame laboratorial	Método de imagem
Prisca et al. ¹² (2016)	B	Polinésia Francesa	4285	fetos	RT-PCR	USG/RMN
Cavalheiro et al. ⁹ (2016)	C	Pernambuco Maranhão Rio Grande do Norte	13	recém-nascidos	-	RMN/TC
Hazin et al. ⁵ (2016)	C	Pernambuco	23	recém-nascidos	ELISA	TC
Driggers et al. ¹³ (2016)	C	Washington	1	feto	RT-PCR/ELISA	USG/RMN
Brasil et al. ¹¹ (2016)	B	Rio de Janeiro	88	fetos	RT-PCR	USG
Sarno et al. ⁸ (2016)	C	Salvador	1	feto	RT-PCR	USG
Mlakar et al. ⁷ (2016)	C	Eslovenia	1	feto	RT-PCR	USG
Faccine et al. ¹⁰ (2016)	C	Brasil	37	recém-nascidos	ELISA	USG/TC
Carvalho et al. ¹⁴ (2016)	C	Fortaleza	19	fetos	RT-PCR/ELISA	USG
Werner et al. ⁶ (2016)	C	Rio de Janeiro	1	feto	RT-PCR	USG/ TC/RMN Neurosonografia
Aragão et al. ¹⁵ (2016)	C	Pernambuco	23	recém-nascidos	IgM	RMN/TC

Anexo 2:

tabela 2: Alterações neurológicas observadas em cada artigo selecionado.

Autor/ano	Exame de imagem	Alterações neurológicas encontradas
Prisca et al., 2016	USG/RMN	Microcefalia, calcificações intracranianas, ventriculomegalia, polimicrogiria, pseudocistos occipitais subependimais e hipoplasia cerebral
Cavalheiro et al., 2016	RMN	Microcefalia, calcificações intracranianas difusas em área cortical, subcortical, gânglios da base e em região periventricular, ventriculomegalia, diminuição do parênquima cerebral e da substância branca associada a lissencefalia, aumento do plexo coróide e septação intraventricular
Hazin et al., 2016	TC	Microcefalia, calcificações intracranianas envolvendo lobo frontal, parietal, gânglios da base e tálamo, ventriculomegalia, paquigiria, hipoplasia cerebelar, hipoplasia de tronco cerebral, hipodensidade da substância branca, encefalomalacia crônica e acidente vascular cerebral da artéria média esquerda
Driggers et al., 2016	USG/RMN	Calcificações intracranianas em parênquima, ventriculomegalia, cortex fino, espaço extra-axial aumentado, ausência de cavum, ausência de septo pelucido, plexo coróide proeminente, encurtamento do corpo caloso
Brasil et al., 2016	USG	Microcefalia, calcificações em cerebelo, cérebro e região periventricular direita, ventriculomegalia, artéria cerebral média anormal, cisto em plexo coróide, cisto de Blake, atrofia cerebelar, agenesia do vermis, cisterna magna alargada, fluxo diminuído na artéria cerebral média
Sarno et al., 2016	USG	Microcefalia, calcificações intracranianas, hidranencefalia, lesões destrutivas de fossa posterior
Mlakar et al., 2016	USG	Microcefalia, calcificações difusas, ventriculomegalia e diâmetro transcerebelar diminuído
Schuler-Faccine et al., 2016	USG/TC	Microcefalia, calcificações em áreas periventriculares, parênquima, talâmica e gânglios da base, ventriculomegalia, lissencefalia, paquigiria e atrogribose
Carvalho et al., 2016	USG	Microcefalia, calcificações parenquimatosas, ventriculomegalia, anormalidade do cerebelo e atrofia cortical

Continuação tabela 2.

Autor/ano	Exame de imagem	Alterações neurológicas encontradas
Werner et al., 2016	USG/TC/RMN Neurossonografia	Microcefalia, calcificações difusas, ventriculomegalia, lissencefalia, paquigiria, disgenesia de corpo caloso, atrofia do parênquima cerebral ,sobreposição de suturas coronais edema nuchal
Aragão et al., 2016	TC/RMN	Volume cerebral diminuído, calcificações na junção cortical e subcortical, ventriculomegalia, malformações corticais, hipoplasia do cerebelo, hipoplasia do tronco cerebral, cisterna magna alargada, atraso de mielinização, paquigiria, polimicrogria, hipogênese e hipoplasia de corpo caloso

Anexo 3. Alterações neurológicas mais frequentes identificadas nesta revisão Sistemática

