Zika virus and pregnancy
Vírus Zika e gravidez

Mariana Pimenta*, Sara Pereira*, Nuno Clode**, Luís Mendes da Graça***
Centro Hospitalar Lisboa Norte

Ao longo das décadas, a comunidade científica tem vindo a deparar-se com desafios decorrentes da emergência de novas estirpes de agentes infecciosos com impacto na Saúde Pública. A infecção pelo vírus Zika é um bom exemplo, pelas incertezas na abordagem e na conduta em mulheres grávidas ou que pretendem engravidar.

O vírus Zika, um Arbovírus membro da família *Flaviviridae*, foi identificado pela primeira vez em 1947 em macacos *Rhesus* no Uganda e em 1950 surgiram as primeiras evidências de infecção em humanos. Desde então, têm sido registados surtos da doença em diferentes áreas geográficas (Oceania em 2007, Polinésia francesa em 2013-2014) e identificação de múltiplos casos em África e América do Sul[1,2]. Em Maio de 2015 foi identificado o primeiro caso de infecção por vírus Zika no Brasil e, com o crescente número de casos e a evidência emergente da associação entre a infecção na grávida e a microcefalia, foi declarado Estado de Emergência pela OMS a 1 de Fevereiro de 2016[2]. De facto, existe evidência actual da associação causal entre a infecção pelo vírus Zika durante a gravidez e malformações fetais a nível do sistema nervoso central (SNC), nomeadamente microcefalia[2,5]. O surto de microcefalia verificado no Brasil, coincidente com o elevado número de grávidas com sintomatologia sugestiva de infeção por este vírus, levantou a hipótese da associação entre a infecção fetal e anomalias do SNC. Estudos conduzidos para corroborar esta hipótese demonstraram a presença do vírus no líquido amniótico, soro, tecido cerebral e LCR de recém-nascidos com microcefalia e, recentemente, a *World Health Organization* (WHO) e o *United States Centers for Disease Control and Prevention* (CDC) concluíram existir associação efectiva entre microcefalia e infecção perinatal pelo vírus Zika[2-5].

*Interna Complementar de Ginecologia e Obstetrícia, Centro Hospitalar Lisboa Norte - Hospital de Santa Maria
**Director de Serviço de Obstetrícia, Centro Hospitalar Lisboa Norte – Hospital de Santa Maria
***Professor Catedrático, Faculdade de Medicina da Universidade de Lisboa

O principal vector do vírus Zika é o mosquito *Aedes aegypti*. No entanto, foram reconhecidas também outras vias de transmissão, como a transmissão materno-fetal (por via transplacentária ou durante o parto), a transmissão por via sexual (pela presença do vírus no sémen) ou por transfusão de sangue e hemoderivados[6]. Apesar de o vírus ter sido detectado na urina, leite materno e saliva, não há evidência actual da transmissão por estas vias[6,7].

Com um período de incubação de 3 a 14 dias, a infecção pelo vírus Zika é benigna e auto-limitada (duração de 2 a 7 dias), sendo similar a outras infecções por arbovírus[8,9]. Os critérios clínicos, epidemiológicos e laboratoriais para definição de caso estão patentes no Quadro I [7]. A infecção é caracterizada pela existência de um exantema maculo-papular pruriginoso com ou sem febre, associado a sinais e sintomas como conjuntivite não purulenta, poliartralgias, edema periarticular, mialgias, dor retro-ocular, vómitos e adenomegalias. De realçar que cerca de 80% das infecções são assintomáticas o que dificulta a prevenção e o controlo da doença[2,8]. Na gravidez, as manifestações clínicas são idênticas às da população geral, apesar de existir evidência de que a virémia persista por mais tempo[9].

O diagnóstico pode ser realizado em fase aguda (mesmo 10 dias após o início dos sintomas) pela deteção de RNA viral em amostras biológicas (sangue ou urina) utilizando técnicas de RT-PCR. Podem também ser realizados testes serológicos com detecção de IgM e IgG no soro dos doentes, sendo o diagnóstico dificultado neste caso, pelo elevado número de falsos-positivos por reacção cruzada com outras infecções por flavivírus, como o vírus do Dengue (endémico nas mesmas regiões)[7-9]. Não existe um tratamento eficaz para a infecção. O tratamento preconizado é sintomático, sendo o repouso, hidratação e paracetamol as únicas medidas recomendadas[8,9].

Face ao quadro benigno da doença, a infecção congénita constitui a grande preocupação e o real problema de Saúde Pública. As consequências fetais são tra-

QUADRO I. INFECÇÃO PELO VÍRUS ZIKA – CRITÉRIOS CLÍNICOS, EPIDEMIOLÓGICOS E LABORATORIAIS

Critérios clínicos	Critérios epidemiológicos	Critérios laboratoriais
Exantema com ou sem febre **E** pelo menos um dos sinais/sintomas: – Artralgias – Mialgias – Conjuntivite não purulenta/ /hiperémica	Estadia em área endémica nas duas semanas que antecederam o início dos sintomas **OU** Contacto sexual com um homem com infeção confirmada por vírus Zika nas últimas 4 semanas **OU** Contacto sexual com um homem com estadia em área endémica nas últimas 4 semanas	**Caso provável:** – Deteção de anticorpos específicos para vírus Zika (IgM) no soro **Caso confirmado:** Pelo menos um dos seguintes: – Detecção de RNA específico do vírus Zika em amostra biológica (sangue ou urina) – Detecção de antigénio do vírus Zika em amostra biológica (sangue) – Isolamento do vírus Zika (cultura) em amostra biológica (sangue) – Detecção de anticorpos específicos para vírus Zika (IgM) e confirmação por teste de neutralização; – Seroconversão ou aumento de 4 vezes o nível de resposta imunitária específica do vírus Zika em amostras séricas emparelhadas

Caso provável:
– preenche critérios clínicos e epidemiológicos **OU**
– preenche o critério laboratorial para caso provável
Caso confirmado:
– preenche critério laboratorial para caso confirmado

Fonte: Orientação DGS nº 001/2016 de 15/01/2016 actualizada a 18/04/2016

duzidas por microcefalia, bem como outras anomalias do SNC (ventriculomegalia, atenuação das circunvoluções cerebrais e hidranencefalia), danos oculares, hidropsia fetal, restrição do crescimento fetal e morte fetal[9]. A associação entre a infecção pelo vírus Zika e anomalias fetais está descrita para os três trimestres da gravidez, pelo que deve presumir-se que existe risco de infecção congénita em qualquer idade gestacional[2,9]. No entanto, permanece desconhecida a proporção de casos em que há transmissão vertical e qual a percentagem de fetos infectados que irão apresentar anomalias[9,10]. Apesar da evidência actual, persistem ainda muitas dúvidas acerca do comportamento do vírus. Na realidade, é desconhecida a forma como o vírus irá afectar a grávida e o feto, desconhece-se qual a probabilidade de infecção congénita, se há diferentes susceptibilidades consoante a idade gestacional e se a via de transmissão se relaciona com riscos diferentes de infecção congénita[9,10]. O que parece certo é que uma infecção passada não acarreta risco acrescido de anomalias fetais para uma gravidez futura; a infecção primária pelo vírus Zika confere imunidade futura[7,9].

O risco acrescido de anomalias fetais em caso de infecção durante a gravidez leva a que os clínicos sejam confrontados com dúvidas acerca do diagnóstico e da melhor forma de prevenção da doença, uma vez que não existe vacina disponível. Foi desta necessidade emergente de delinear uma estratégia preventiva para a população de grávidas ou mulheres que pretendem engravidar que surgiram normas de orientação por parte de organizações internacionais nas quais se desaconselha a viagem (em qualquer idade gestacional) para regiões onde o vírus é endémico e, no caso de a viagem ocorrer, a utilizar medidas de protecção pessoal (vestuário adequado, uso de repelentes, mosquiteiros entre outros). Pelo risco de transmissão sexual, preconiza-se o uso de preservativo (ou abstinência sexual) durante toda a gestação, caso o parceiro da grávida regresse de uma zona endémica, independentemente do aparecimento de sintomas sugestivos de infecção[7,9,11]. Perante

uma mulher que pretenda engravidar, é aconselhado adiar a concepção por um período de 4 semanas após o regresso de uma região endémica; e, quando sintomática, adiar a concepção por um período mínimo de 8 semanas. Quando o parceiro regressa de uma área endémica e teve infecção confirmada pelo vírus Zika, deve adiar-se a concepção por um período de 6 meses após o regresso e, mesmo sem sintomatologia compatível com infecção, é prudente adiar-se a concepção por um período de 4 semanas após o regresso[7,12].

Pela evolução rápida de acontecimentos e a associação muito recente da infecção com as anomalias fetais, é ainda controversa a abordagem ideal e as linhas de orientação a adoptar para a população de grávidas e mulheres em idade fértil. Está preconizada a realização de ecografia a cada 4 semanas nas grávidas que regressaram de regiões endémicas, independentemente de apresentarem sintomatologia compatível com infecção ou não[7]. E, havendo alguma alteração ecográfica, nomeadamente microcefalia, calcificações intracranianas ou outras anomalias do SNC, deverá ser realizada pesquisa do RNA viral (ou pesquisa do vírus) no líquido amniótico. Um resultado positivo é apenas indicativo de exposição fetal ao vírus, não sendo preditivo do desfecho fetal, motivo pelo qual não se justifica a realização deste procedimento invasivo na ausência de anomalias ecográficas[7,9].

Em Portugal continental não existe o vector *Aedes aegypti* pelo que os casos registados serão sempre importados, facto que pode não se verificar na Madeira, uma vez que o vector é autóctone. No entanto, não há registo, até à data, de transmissão local, tendo os casos notificados na Madeira uma ligação epidemiológica ao Brasil[7]. Em Portugal continental foram reportados mais de uma dezena de casos importados provenientes do Brasil, Cabo Verde e Colômbia[7].

Assim, perante a evidência actual, as grávidas devem ser informadas e alertadas acerca dos riscos inerentes à permanência em áreas endémicas e aquelas que pretendem engravidar ser aconselhadas a evitar a estadia nestas regiões no período pré-concepcional. Pelas incertezas acerca da idade gestacional crítica deverão recomendar-se medidas de protecção durante toda a gestação. É importante salientar que apesar da evidente associação entre a infecção pelo vírus Zika e a microcefalia, permanece desconhecida a capacidade do vírus promover alterações neurológicas menos evidentes ao diagnóstico[2]. Com o avançar das pesquisas é expectável (à semelhança do que ocorreu na infecção congénita por rubéola) que o espectro reconhecido de anomalias decorrente da infecção congénita seja alargado e o fenótipo subsequente melhor compreendido.

*Os autores redigiram o texto de acordo com a antiga ortografia

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Owen Dyer; Zika virus spreads across Americas as concerns mount over birth defects; BMJ 2015;351:h6983 doi: 10.1136/bmj.h6983; 2015
2. Newton S. De Carvalho, Beatriz F. De Carvalho, Cyllian A. F., Bruna Dóris, Evellyn S. Biscaia; Zika virus infection during pregnancy and microcephaly occurrence: a review of literature and Brazilian data; The Brazilian Journal of Infectious diseases; Fev 2016; Elsevier (http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1413867016300496)
3. Centers for Disease Control and Prevention. About Zika virus disease; May 5 2016 (http://www.cdc.gov/zika/about/)
4. J. Mlakar, M. Korva, N. Tul, M. Popovi , M. Poljšak Prijatelj, J. Mraz, M. Kolenc, K. Resman Rus, T. V. Vipotnik, V. F. Vodušek, A. Vizjak, J. Pižem, M. Petrovec, T. Avši Županc. Zika Virus Associated with Microcephaly – case report. NEJM 374;10; Março 2016
5. Sonja A. Rasmussen, Denise J. Jamieson, Margaret A. Honein, Lyle R. Petersen. Zika Virus and Birth Defects - Reviewing the Evidence for Causality. NEJM; 2016 (http://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJMsr1604338)
6. Centers for Disease Control and Prevention. Zika virus: transmission and risks. April 26, 2016 (http://www.cdc.gov/zika//transmission/)
7. Direcção Geral de Saúde; Doença por vírus Zika; Procedimentos Gerais Orientação da DGS nº 001/2016 de 15/01/2016 actualizada a 18/04/2016
8. Centers for Disease Control and Prevention. Zika Virus: Symptoms, Diagnosis, &Treatment; (2016). (http://www.cdc.gov.sci-hub.bz/zika/symptoms/index.html)
9. Edward RB McCabe; Zika virus infection: Evaluation of pregnant women and infants; UpToDate; 2016; last updated: May 13, 2016
10. Centers for Disease Control and Prevention. Zika and Pregnancy. April 19, 2016. (http://www.cdc.gov/zika/pregnancy/)
11. Centers for Disease Control and Prevention. Zika virus: Prevention. April 28, 2016. (http://www.cdc.gov/zika/prevention/)
12. Centers for Disease Control and Prevention; Preconception counseling: for women and men living in areas with ongoing spread of Zika virus who are interested in conceiving. Atlanta (GA): CDC; 2016. (http//www.cdc.gov/zika/pdfs/preconception-counseling.pdf)

ENDEREÇO PARA CORRESPONDÊNCIA

Mariana Pimenta
E-mail: marianamgpimenta@gmail.com

RECEBIDO EM: 20-05-2016
ACEITE PARA PUBLICAÇÃO: 23-05-2016