

## 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<sup>1,2</sup>. 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<sup>2</sup>. 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<sup>2,5</sup>. O surto de microcefalia verificado no Brasil, coincidente com o elevado número de grávidas com sintomatologia sugestiva de infecção 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<sup>2-5</sup>.

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<sup>6</sup>. Apesar de o vírus ter sido detectado na urina, leite materno e saliva, não há evidência actual da transmissão por estas vias<sup>6,7</sup>.

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<sup>8,9</sup>. Os critérios clínicos, epidemiológicos e laboratoriais para definição de caso estão patentes no Quadro I<sup>7</sup>. 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, vômitos e adenomegalias. De realçar que cerca de 80% das infecções são assintomáticas o que dificulta a prevenção e o controlo da doença<sup>2,8</sup>. Na gravidez, as manifestações clínicas são idênticas às da população geral, apesar de existir evidência de que a virémia persista por mais tempo<sup>9</sup>.

O diagnóstico pode ser realizado em fase aguda (mesmo 10 dias após o início dos sintomas) pela detecção 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)<sup>7-9</sup>. Não existe um tratamento eficaz para a infecção. O tratamento preconizado é sintomático, sendo o repouso, hidratação e paracetamol as únicas medidas recomendadas<sup>8,9</sup>.

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-

\*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

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

Critérios clínicos	Critérios epidemiológicos	Critérios laboratoriais
<p>Exantema com ou sem febre</p> <p><b>E</b></p> <p>pelo menos um dos sinais/sintomas:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Artralgias</li> <li>– Mialgias</li> <li>– Conjuntivite não purulenta/hiperémica</li> </ul>	<p>Estadia em área endémica nas duas semanas que antecederam o início dos sintomas</p> <p><b>OU</b></p> <p>Contacto sexual com um homem com infeção confirmada por vírus Zika nas últimas 4 semanas</p> <p><b>OU</b></p> <p>Contacto sexual com um homem com estadia em área endémica nas últimas 4 semanas</p>	<p><b>Caso provável:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Detecção de anticorpos específicos para vírus Zika (IgM) no soro</li> </ul> <p><b>Caso confirmado:</b></p> <p>Pelo menos um dos seguintes:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Detecção de RNA específico do vírus Zika em amostra biológica (sangue ou urina)</li> <li>– Detecção de antigénio do vírus Zika em amostra biológica (sangue)</li> <li>– Isolamento do vírus Zika (cultura) em amostra biológica (sangue)</li> <li>– Detecção de anticorpos específicos para vírus Zika (IgM) e confirmação por teste de neutralização;</li> <li>– Seroconversão ou aumento de 4 vezes o nível de resposta imunitária específica do vírus Zika em amostras séricas emparelhadas</li> </ul>
<p><b>Caso provável:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– preenche critérios clínicos e epidemiológicos <b>OU</b></li> <li>– preenche o critério laboratorial para caso provável</li> </ul> <p><b>Caso confirmado:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– preenche critério laboratorial para caso confirmado</li> </ul>		

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<sup>9</sup>. A associação entre a infeção pelo vírus Zika e anomalias fetais está descrita para os três trimestres da gravidez, pelo que deve presumir-se que existe risco de infeção congénita em qualquer idade gestacional<sup>2,9</sup>. No entanto, permanece desconhecida a proporção de casos em que há transmissão vertical e qual a percentagem de fetos infectados que irão apresentar anomalias<sup>9,10</sup>. 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 infeção congénita, se há diferentes susceptibilidades consoante a idade gestacional e se a via de transmissão se relaciona com riscos diferentes de infeção congénita<sup>9,10</sup>. O que parece certo é que uma infeção passada não acarreta risco acrescido de anomalias

fetais para uma gravidez futura; a infeção primária pelo vírus Zika confere imunidade futura<sup>7,9</sup>.

O risco acrescido de anomalias fetais em caso de infeção 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 infeção<sup>7,9,11</sup>. 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<sup>7,12</sup>.

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<sup>7</sup>. 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<sup>7,9</sup>.

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<sup>7</sup>. Em Portugal continental foram reportados mais de uma dezena de casos importados provenientes do Brasil, Cabo Verde e Colômbia<sup>7</sup>.

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<sup>2</sup>. 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

- Owen Dyer; Zika virus spreads across Americas as concerns mount over birth defects; BMJ 2015;351:h6983 doi: 10.1136/bmj.h6983; 2015
- Newton S. De Carvalho, Beatriz F. De Carvalho, Cyllian A. F., Bruna Dóris, Evelyn 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>)
- Centers for Disease Control and Prevention. About Zika virus disease; May 5 2016 (<http://www.cdc.gov/zika/about/>)
- 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
- 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>)
- Centers for Disease Control and Prevention. Zika virus: transmission and risks. April 26, 2016 (<http://www.cdc.gov/zika/transmission/>)
- 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
- Centers for Disease Control and Prevention. Zika Virus: Symptoms, Diagnosis, & Treatment; (2016). (<http://www.cdc.gov/sci-hub/bz/zika/symptoms/index.html>)
- Edward RB McCabe; Zika virus infection: Evaluation of pregnant women and infants; UpToDate; 2016; last updated: May 13, 2016
- Centers for Disease Control and Prevention. Zika and Pregnancy. April 19, 2016. (<http://www.cdc.gov/zika/pregnancy/>)
- Centers for Disease Control and Prevention. Zika virus: Prevention. April 28, 2016. (<http://www.cdc.gov/zika/prevention/>)
- 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](mailto:marianamgpimenta@gmail.com)

RECEBIDO EM: 20-05-2016

ACEITE PARA PUBLICAÇÃO: 23-05-2016