

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

Infeção pelo vírus Zika durante a gravidez: prevenção, diagnóstico e terapêutica

Isabel Maria Câncio Martins Bissaia Barreto



2019



Infeção pelo vírus Zika durante a gravidez: prevenção, diagnóstico e terapêutica

Autora: Isabel Maria Câncio Martins Bissaia Barreto

Aluna do 6º ano do Mestrado Integrado em Medicina

Afiliação: Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar, Universidade do Porto

e-mail: isabelbarreto77@gmail.com

Orientadora: Sandra Cristina Lopes Vilar Aguiar Soares

Colaboradora externa do Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar

Afiliação: Assistente Hospitalar de Ginecologia e Obstetrícia, Centro Materno Infantil do Norte, Centro Hospitalar Universitário do Porto

Coorientador: Luís Guedes Martins

Prof. Auxiliar Convidado do Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar

Afiliação: Assistente Hospitalar de Ginecologia e Obstetrícia, Centro Materno Infantil do Norte, Centro Hospitalar Universitário do Porto

Porto, Junho de 2019

Assinatura da estudante

Inabel Binaia Barreto

Assinatura da orientadora

Danete Cristina Lopes e Silva Aguiar Soares

Assinatura do Coorientador

Leo Amador Pinto

Porto, Junho de 2019

Agradecimentos

À Dra. Sandra Soares e ao Prof. Dr. Luís Guedes pela partilha de conhecimento, disponibilidade e paciência que sempre demonstraram.

Resumo

A infecção pelo Vírus Zika manifesta-se clinicamente de forma leve, com sintomatologia inespecífica ou curso assintomático. Contudo, verificou-se nos últimos anos um crescente número de casos sintomáticos, alguns deles causadores de Síndrome de Guillain-Barré. Além disso, devido à sua relação causal com malformações congénitas severas, a infecção epidémica por este agente tornou imperativa a procura de estratégias de controlo de vetor, bem como a investigação biomédica para compreensão da fisiopatologia e desenvolvimento de métodos terapêuticos.

Com o objetivo de reunir o conhecimento científico atual sobre a infecção pelo vírus Zika durante a gravidez foi realizada a pesquisa sistemática nas bases de dados eletrónicas MEDLINE-Pubmed e Uptodate; tendo sido utilizadas as palavras-chave “Infecção por Zika”, “Gravidez”, “Prevenção”, “Diagnóstico”, “Complicações Obstétricas”, “Síndrome Congénita de Zika” e “Tratamento”, em língua inglesa, isoladas ou combinadas entre si. Foram incluídos artigos originais e de revisão considerados pertinentes, independentemente da data, língua ou localização em que foram realizados. As páginas da *internet* da Organização Mundial de Saúde, do *Centers for Disease Control and Prevention* e da *Food and Drug Administration* foram consideradas como fontes adicionais.

A Síndrome Congénita de Zika inclui características distintas, entre as quais, anomalias da morfologia craniana (*Fetal Brain Disruption Sequence*), anomalias do desenvolvimento cerebral (microcefalia severa, espessura cortical fina, calcificações subcorticais), manifestações retinianas (cicatrizes coriorretinianas, pigmentação mosqueada da região macular) e defeitos das extremidades (contraturas congénitas, hipertonia). No entanto, esta constelação pode ser apenas a ponta do iceberg de um espectro de anomalias de manifestação mais tardia, desde leve disfunção a doença severa. Anomalias do neurodesenvolvimento e dificuldades de aprendizagem encontram-se entre as prováveis associações que se poderão verificar no futuro. Adicionalmente, deve ser tida em consideração a associação verificada com complicações obstétricas, incluindo parto pré-termo e aborto espontâneo.

Uma vez que o tratamento atualmente disponível é meramente sintomático, a prevenção primária reveste-se de particular importância. Apesar da diminuição da incidência desde o final de 2016, permanece necessária investigação para desenvolver tratamentos seguros e eficazes, uma vacina preventiva ou terapêutica, bem como testes diagnósticos sensíveis, específicos e indicadores de imunidade de longo-termo. Portanto, é pertinente o desenvolvimento de esforços em medicina fetal capaz de prever desfechos fetais adversos relacionados com a infecção.

Palavras-chave: Infecção por Zika, Gravidez, Prevenção, Diagnóstico, Complicações Obstétricas, Síndrome Congénita de Zika, Tratamento

Abstract

Zika infection is usually mild, with unspecific symptoms or asymptomatic. However, there has been an increasing number of symptomatic cases during the last couple of years, some of which leading to Guillain-Barré Syndrome. Additionally, due to its causal relationship with severe congenital malformations, this agent's epidemic infection demanded the search of vector control strategies, as well as biomedical research to understand the underlying pathophysiology and develop therapeutic methods.

With the aim of gathering the current scientific knowledge about the Zika virus infection during pregnancy, a systematic research was carried out in the *MEDLINE-Pubmed* and *Uptodate* databases, using different combinations of the keywords "Zika Infection", "Pregnancy", "Prevention", "Diagnostic", "Obstetrical Complications", "Zika Congenital Syndrome" and "Treatment". Original and review articles were included, independently of its date, language and location. The webpages from the World Health Organization, the Centers for Disease Control and Prevention and the Food and Drug Administration were used as additional informational sources.

Congenital Zika Syndrome has distinctive features, including cranial morphology anomalies (Fetal Brain Disruption Sequence), brain development anomalies (severe microcephaly, low cortical thickness, subcortical calcifications), retinal manifestations (chorioretinal scarring, focal pigmentary retinal mottling) and defects of the extremities (congenital contractures, hypertonia). Nevertheless, this constellation may be the tip of the iceberg of a spectrum of pathologies with a later onset, from light disfunction until severe disease. Neurodevelopmental anomalies and learning difficulties are probable future associations. The verified association with obstetrical complications, including preterm labor and spontaneous abortion, should also be taken into consideration.

Because the available treatment is merely symptomatic, primary prevention is of the utmost importance. Despite the lowering incidence since the end of 2016, research to develop save and effective treatment methods, a preventive or therapeutic vaccine, as well as sensitive and specific diagnostic tests that indicate long term immunity remains necessary. Hence, it is pertinent the development of efforts in fetal medicine capable of predicting adverse fetal outcomes related to the infection.

Key words: Zika infection, Pregnancy, Prevention, Diagnostic, Obstetric Complications, Zika Congenital Syndrome, Treatment

Abreviaturas

ARN - Ácido Ribonucleico

CDC - *Centers for Disease Control and Prevention*

CMV - Citomegalovírus

ELISA - *Enzyme-Linked Immunosorbent Assay*

FBDS - *Fetal Brain Disruption Sequence*

FDA - *Food and Drug Administration*

OMS - Organização Mundial de Saúde

PC - Perímetro Cefálico

PRNT - *Plaque Reduction Neutralization Test*

rRT-PCR - *Real-Time Reverse Transcription-Polymerase Chain Reaction*

RATE - Resposta Automática do Tronco Encefálico

RM - Ressonância Magnética

SCZ - Síndrome Congênita de Zika

SGB - Síndrome de Guillain-Barré

TAN - Teste de Ácidos Nucleicos

TORCH - *Toxoplasmosis, Others (syphilis, varicella-zoster, parvovirus B19), Rubella, Cytomegalovirus and Herpes*

VZIK - Vírus Zika

Lista de Figuras

Fig. 1: Recomendações atuais para teste e interpretação de resultados para mulheres sintomáticas possivelmente expostas ao vírus Zika

Fig. 2: Recomendações atuais para teste e interpretação de resultados para mulheres assintomáticas possivelmente expostas ao vírus Zika

Fig. 3: Avaliação inicial e seguimento da criança cuja mãe possui possível exposição ao Vírus Zika durante a gravidez

Lista de Tabelas

Tabela I: Características e testes diagnósticos dos diagnósticos diferenciais da infecção por Zika

Tabela II: Diagnósticos diferenciais de microcefalia

Índice

I. Introdução	1
II. Objetivos	2
III. Metodologia	3
IV. Virologia.....	4
V. Transmissão	5
Transmissão Vetorial	5
Transmissão Não Vetorial.....	5
VI. Patogenia	7
VII. Infecção da mulher por Zika.....	8
Rastreio	8
Apresentação Clínica	8
Definição de caso.....	9
Diagnóstico	9
Limitações diagnósticas	11
Tratamento.....	11
Terapêutica de suporte.....	11
Terapias emergentes	11
Tratamento da Síndrome de Guillain-Barré.....	12
VIII. Síndrome Congênita de Zika	13
Rastreio	13
Microcefalia	14
Morfologia craniana	14
Achados Neurorradiológicos.....	14
Patologia Neurológica.....	15
Contraturas Congênitas	15
Patologia Ocular	15
Hipoacusia	15
Doença Cardíaca Congênita	16
Diagnóstico Diferencial.....	16
Diagnóstico definitivo.....	16
Seguimento	17
Tratamento.....	18
Prognóstico e desenvolvimento.....	18
IX. Prevenção.....	21
Prevenção Primária	21

Vacinação	21
Controlo de vetor	21
Prevenção da transmissão sexual	21
Prevenção da gravidez.....	22
Prevenção em viagem	22
Prevenção da transmissão por transfusão.....	22
Prevenção da transmissão nosocomial	23
Prevenção Secundária	23
<i>X. Conclusão</i>	<i>24</i>
<i>XI. Bibliografia.....</i>	<i>26</i>
<i>XII. Anexos.....</i>	<i>33</i>

I. Introdução

O Vírus Zika (VZIK), um Arbovírus membro da família *Flaviviridae*, foi identificado pela primeira vez em 1947 em macacos *Rhesus* no Uganda (1), mas só em 1952 se comprovou a infecção em humanos (2).

Desde então verificaram-se casos esporádicos de infecção em África e na Ásia, bem como os surtos da Ilha Yap em 2007 e da Polinésia Francesa em 2013. A mais recente epidemia teve início em Maio de 2015 no Brasil e a transmissão persiste na América, região Oeste do Pacífico, Sudeste Asiático e África. Contudo, há ainda que considerar os viajantes regressados de regiões endémicas, sobretudo porque a transmissão pode ocorrer não só por picada de mosquito, mas também por via sexual. Entre Junho de 2015 e Janeiro de 2017, 21 países da União Europeia registaram 2133 casos confirmados de doença, entre os quais 106 mulheres grávidas (3).

A associação entre a infecção pelo VZIK e microcefalia fetal, bem como outros defeitos congénitos, foi verificada em Outubro de 2015 no contexto da última epidemia (4). Em 2016, 7% dos fetos e crianças de mães com infecção sintomática confirmada por *Real-Time Reverse Transcription-Polymerase Chain Reaction* (rRT-PCR) apresentavam defeitos congénitos e 5,8% apresentava microcefalia(5). Em Julho de 2015 verificou-se a associação entre a infecção por Zika e Síndrome de Guillain-Barré (SGB) em adultos, cuja incidência estimada foi de 24 casos por 100.000 pessoas infetadas (6).

Com base no aumento exponencial do número de casos sintomáticos ou suspeitos de uma infecção tendencialmente leve ou assintomática em humanos e nas consequências neurológicas da mesma em adultos (SGB) e em recém-nascidos (Síndrome Congénita de Zika (SCZ))(7), a Organização Mundial de Saúde (OMS) declarou o VZIK como emergência de saúde pública de nível internacional a 1 de Fevereiro de 2016.

Posteriormente deu-se um declínio considerável da incidência da infecção na América latina(8) e de defeitos congénitos a ela associados, de tal forma que ainda no final do mesmo ano foi declarado o final da epidemia. Contudo, dado o ciclo silvático de transmissão, permanecem vitais as estratégias de controlo de vetor a longo-prazo, a vigilância da doença e, idealmente, programas de vacinação.

II. Objetivos

O presente trabalho trata-se de uma revisão narrativa da literatura, elaborada com o objetivo de reunir o conhecimento científico atual sobre a infecção pelo vírus Zika durante a gravidez, bem como a sua relação com a SGB e mais importantemente com a SCZ. Será visada a eficácia dos atuais meios auxiliares de diagnóstico destas entidades e a sua terapêutica. Uma vez que o tratamento da infecção por Zika e da SCZ permanece sintomático, será dada particular relevância aos métodos de prevenção e ao desenvolvimento de terapêuticas curativas.

III. Metodologia

Revisão da literatura relevante sobre o tema em questão. Para identificar as publicações relacionadas com o tema, foi realizada uma pesquisa sistemática nas bases de dados eletrônicas *MEDLINE-Pubmed* e *Uptodate*. Foram utilizadas as palavras-chave anteriormente referidas, em língua inglesa, isoladas ou combinadas entre si. A pesquisa procurou encontrar artigos de investigação originais. Foram incluídos artigos originais e de revisão considerados pertinentes, independentemente da data, idioma ou localização em que foram realizados. Também as páginas da *internet* da OMS, do *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC) e da *Food and Drug Administration* (FDA) foram considerados como fontes.

IV. Virologia

O VZIK é um Arbovírus de Ácido Ribonucleico (ARN) de cadeia simples e polaridade positiva. Pertence à família Flaviviridae, sendo a sua estrutura semelhante à do vírus do Oeste do Nilo, do vírus de Encefalite Japonesa e do vírus Dengue.

A sua entrada na célula por endocitose deriva da interação entre proteínas de envelope e recetores específicos da célula do hospedeiro. O genoma viral de 10.7-kb é libertado no citoplasma, onde é traduzido, codificando uma única poliproteína composta por três proteínas estruturais (C, PrM/M e E) e por sete proteínas não estruturais (NS1, NS2A, NS2B, NS3, NS4A, NS4B e NS5) (9, 10).

Até 2007, momento da identificação do genoma completo (11), afetava principalmente primatas selvagens, causando infeções oportunistas em humanos. Contudo, acredita-se que a perda de um codão NS1 do genoma viral facilitou a ocorrência de infeção em humanos (12).

Estudos filogenéticos indicam a existência de duas linhagens: uma asiática e uma africana (13). Além disso, sugerem que a estirpe da epidemia mais recente pertence ao subtipo asiático, dado que partilha cerca de 99,7% dos nucleótidos e 99,9% dos aminoácidos com a do surto de 2013. Presume-se, portanto, que a epidemia mais recente atingiu a América do Sul a partir da estirpe viral que afetou a Polinésia Francesa (14).

V. Transmissão

Transmissão Vetorial

O VZIK é um arbovírus transmitido de um vertebrado para outro tendencialmente por picada de um mosquito *Aedes*. Estes são mais comumente da espécie *A aegypti*, mas também podem pertencer à espécie *A albopictus*. As mesmas espécies transmitem os vírus Chikungunya, Dengue e do Oeste do Nilo (15). Em 2016 surgiu evidência de que o VZIK também pode ser disseminado por *Culex quinquefasciatus*, mas este tema é ainda alvo de debate. Estudos posteriores verificaram até uma resistência à infecção por parte dos membros desta espécie. Mesmo que estes sejam vetores de transmissão de Zika, considera-se que não serão suficientemente relevantes para causar surtos de doença (16).

O ciclo inicia-se quando um mosquito ingere sangue contendo o VZIK através da picada de um organismo infetado. A replicação viral inicia-se nas células epiteliais do intestino e progride para as glândulas salivares do mosquito. Após um período de incubação de 10 dias, a saliva encontra-se infetada, tornando-se o mosquito um vetor para infecção de humanos. Após a picada, ocorre infecção dos fibroblastos da derme, queratinócitos da epiderme e células dendríticas imaturas, permitindo a entrada viral no organismo do hospedeiro (17).

Transmissão Não Vetorial

Há suscetibilidade à infecção materna durante toda a gravidez e risco de transmissão materno-fetal por via placentar. A informação relativa ao risco de transmissão materno-fetal periconcepcional (que ocorre 8 semanas antes da concepção ou 6 semanas antes da última menstruação) é limitada. Relatos de casos clínicos sugerem esta possibilidade, mas os períodos de infecção e de concepção são muitas vezes desconhecidos, não sendo possível retirar conclusões concretas a este respeito.

Durante o surto na Polinésia Francesa, foi demonstrado o risco de potencial transmissão através de transfusão sanguínea de indivíduos infetados(18) e no Brasil ocorreu um caso de transmissão via transfusão de um concentrado de plaquetas (19). Numa pequena população de transplantados renais e hepáticos também se verificaram casos de transmissão da infecção pelo VZIK (20). Contudo, são necessários estudos adicionais para investigar estes modos de transmissão.

A transmissão sexual do vírus Zika através de sémen infetado está bem estabelecida. Envolve maioritariamente sexo vaginal ou anal, pouco antes do início ou pouco após a resolução sintomática consistente com a infecção pelo VZIK; mas também é possível na ausência de sintomas ou por sexo oral (21). Pode ocorrer de mulheres para os seus parceiros sexuais (22), vice-versa e de homem para homem (23). Dada a evidência de maior permanência viral no sémen e na urina que no sangue ou na saliva (24, 25), considera-se a transmissão tardia mais provável através de sémen.

O ARN do VZIK já foi detetado em tecido fetal e em fluidos corporais como o líquido amniótico, o líquido cefalorraquidiano, secreções vaginais e fluídos oculares (26-29), mas a transmissão por via dos mesmos ainda não foi clarificada. Apesar da possibilidade de deteção viral no leite materno, ainda não se verificou transmissão por via da amamentação (30), pelo que esta é permitida em mulheres infetadas.

A exposição ocupacional dos profissionais de saúde é possível através de lesão percutânea (como picada de agulha) ou de contacto direto de membranas mucosas com sangue ou tecidos corporais infecciosos(31).

VI. Patogenia

Em humanos, o VZIK antagoniza a resposta do interferão tipo I, em parte através da proteína NS5, que promove a degradação de STAT2, um fator de transcrição ativado pela sinalização em cascata do recetor do interferão tipo I(32).

Uma vez completa a replicação, o vírus dissemina-se pelas vias linfática e hematogénica, atingindo órgãos à distância como o miocárdio, o sistema nervoso central e o músculo esquelético, persistindo a virémia durante uma semana em doentes com sintomatologia.

Existe evidência experimental tanto em roedores como em humanos de que durante a gravidez o vírus produz infeção e lesão placentária, atravessa a barreira hematogénica feto-placentária e atinge o cérebro fetal(33-35). A vulnerabilidade placentária à infeção parece ser influenciada pela idade gestacional precoce e pela estirpe viral(36). Alterações inflamatórias da placenta não são uma componente da transmissão materno-fetal, mas verifica-se infeção, proliferação e hiperplasia das células de Hofbauer(37), o que poderá promover a disseminação viral na placenta e a transmissão materno-fetal. Atravessada a barreira feto-placentar, decorre atingimento viral do cérebro fetal, mais concretamente de células progenitoras neurais e, em menor grau, de células neuronais em outros estádios de maturidade. Consequentemente à infeção destas células indiferenciadas ocorre retenção do ciclo celular, apoptose, inibição da diferenciação, diminuição da espessura cortical e, ultimamente, microcefalia(33).

Considera-se que a abundância em neurónios indiferenciados altamente suscetíveis a infeção, juntamente com a maior permeabilidade da barreira hematoencefálica durante as fases iniciais do desenvolvimento fetal, justifica a maior suscetibilidade à infeção pelo VZIK dos fetos no primeiro trimestre. No entanto, já se verificou afeção do Sistema Nervoso Central com exposição na 39ª semana de gestação(38).

Em contraste, os neurónios diferenciados do cérebro adulto são relativamente resistentes ao vírus(39), o que explica a baixa frequência de patologia do sistema nervoso central de adultos infetados. Ainda assim, possuindo o VZIK uma biologia semelhante a outros flavivírus, pode raramente causar dano neuronal e encefalite(40).

A fisiopatologia da geração de SGB no contexto da infeção pelo VZIK ainda não está bem esclarecida. Interessantemente, estudos retrospectivos do surto na Polinésia Francesa revelam que apenas 31% dos pacientes com esta complicação apresentaram positividade para os anticorpos anti-gangliosídeos, que se encontram presumidamente envolvidos na patogenia da SGB. Possíveis explicações para tal são a possível natureza transiente destes anticorpos ou o despoletar da SGB diretamente pela infeção viral, em detrimento de por uma reação autoimune(41).

VII. Infecção da mulher por Zika

Rastreio

Em cada consulta pré-natal, os profissionais de saúde devem avaliar a possibilidade de exposição ao vírus antes e durante a atual gravidez. Considera-se possível exposição qualquer viagem ou residência numa área onde decorre transmissão vetorial do vírus ou contacto sexual (vaginal, anal ou oral) não protegido com alguém que tenha viajado ou resida nestas mesmas áreas(42).

As mulheres possivelmente expostas devem ser questionadas quanto aos possíveis sinais e sintomas de uma infecção por Zika, nomeadamente exantema maculopapular, artralgia, conjuntivite e febre.

Apresentação Clínica

Aproximadamente 80% dos casos são assintomáticos(43). Nos restantes, a sintomatologia é autolimitada e surge após um período de incubação de 3 a 14 dias(44). Quando presente, a síndrome clínica dura 2 a 7 dias(43) e inclui exantema maculopapular pruriginoso (por vezes morbiliforme), artralgia, febre e conjuntivite não purulenta. Outros sintomas incluem mialgia, astenia e cefaleias. Mais raramente podem surgir vômitos ou diarreia, dor abdominal, anorexia, edema dos membros inferiores e dor retro-orbitária(38). Não se verificaram diferenças na apresentação clínica entre mulheres grávidas e não-grávidas, nem entre adultas e adolescentes(43).

Todos os casos de suspeita de SGB exigem um exame neurológico e o parecer de um/a neurologista. O quadro típico envolve fraqueza bilateral ascendente progressiva dos membros (por vezes apenas nos inferiores) associada a reflexos tendinosos diminuídos a ausentes. É também possível que a fraqueza se inicie mais proximalmente, o que pode fornecer a falsa impressão clínica de uma lesão piramidal. A distinção é comprovável pelo bloqueio focal de condução nervosa a nível das raízes nervosas lombares e cervicais, em vez de ao longo de toda a fibra nervosa. Em alguns casos há paraparésia e noutros há envolvimento dos nervos cranianos, resultando em fraqueza facial, oculomotora ou orofaríngea. Adicionalmente à fraqueza, podem surgir parestesias, ataxia e disfunção autonómica. Dor muscular ou radicular é outro sintoma inicial frequente, que pode complicar o diagnóstico sobretudo quando tem início prévio à fraqueza. Outro desafio diagnóstico reside no facto de a infecção precedente poder ser assintomática. A progressão tende a durar duas semanas, mas pode atingir as quatro ou mesmo as seis semanas, ainda que raramente. Há ainda a possibilidade de desenvolvimento de insuficiência respiratória e necessidade de ventilação assistida(45). Pacientes com infecção pelo VZIK exigem maior vigilância quanto ao aparecimento de sinais e sintomas de SGB, dado que a progressão tende a ser mais rápida(41).

A infecção por Zika também pode ter envolvimento ocular e causar uveíte em adultos, uma doença inflamatória potencialmente causadora de cegueira(46). No entanto, a conjuntivite não purulenta é mais típica. Outras complicações incluem diminuição da acuidade auditiva e hemorragias subcutâneas(47).

Doença severa requerente de hospitalização é rara e a mortalidade associada à infecção é baixa(37), apesar de a imunossupressão se relacionar com um número maior de complicações(48).

Sendo menos neuroinvasivo que os restantes Flavivírus, o VZIK causa raramente meningite e encefalite(40). Contudo, infeta e danifica células progenitoras neuronais, podendo limitar o desenvolvimento do cérebro fetal e consequentemente causar microcefalia e danos do neurodesenvolvimento. A infecção gestacional associa-se ainda a insuficiência placentária, restrição do crescimento fetal, parto pré-termo e morte fetal(5).

Definição de caso

A OMS criou definições de caso com a finalidade de obter um padrão mundial para a classificação e notificação dos casos.

Um caso suspeito consiste na apresentação de erupções cutâneas e/ou febre e pelo menos um dos seguintes sinais ou sintomas: artralgia, artrite ou conjuntivite não purulenta.

Todo o caso que preenche estes critérios, apresenta o anticorpo IgM contra o VZIK e possui ligação epidemiológica diz-se provável.

Um caso confirmado apresenta confirmação laboratorial de infecção recente pelo VZIK pela presença de ARN ou antígeno viral no soro ou em outras amostras (saliva, tecidos, urina, sangue total) ou pela deteção de anticorpos IgM contra o vírus, *Plaque Reduction Neutralization Test* (PRNT) para o VZIK com um título maior ou igual a 20, rácio entre títulos PRNT do VZIK e de outros Flavivírus maior ou igual a 4 e exclusão de infecção por outros Flavivírus(49).

Diagnóstico

O diagnóstico definitivo de infecção por Zika é estabelecido por rRT-PCR para o VZIK ou por serologia do mesmo vírus (por *Enzyme-Linked Immunosorbent Assay* (ELISA) ou PRNT).

Geralmente, o teste de partículas virais no soro positiva com o aparecimento de febre e outros sintomas. Com exibição do exantema a virémia diminui, mas os ácidos nucleicos virais permanecem detetáveis durante 20 a 60 dias desde o início da sintomatologia. O teste é realizado não só no soro como na urina, porque a deteção do ARN viral urinário aparenta ser particularmente importante para o diagnóstico tardio da doença.

A detecção de IgM no sangue através da técnica ELISA é um método eficaz, rápido e menos difícil de realizar. Porém, a reatividade cruzada com anticorpos de outros arbovírus diminui a sua especificidade.

Por sua vez, a PTNR pode ser realizada para medir anticorpos neutralizadores virais específicos e discriminar entre reações cruzadas com infecções primárias por outros flavivírus. Todavia, a disponibilidade deste teste é limitada por ser tecnicamente exigente e demorado.

Na confirmação de possível exposição e presença de sintomatologia devem ser realizados testes serológicos e rRT-PCR (em amostras de soro e urina) até 12 semanas após o início dos sintomas. Se rRT-PCR for positivo, a infecção está confirmada. Se ambos os testes forem negativos, exclui-se o diagnóstico. Se rRT-PCR for negativo e a serologia positiva ou equívoca, recomenda-se PRNT, sendo que um resultado inferior a 10 exclui o diagnóstico. A serologia pode ser considerada mais de 12 semanas após o início da sintomatologia, mas um resultado negativo não exclui infecção durante a gravidez, uma vez que os níveis de IgM diminuem com o tempo. Por sua vez, um resultado positivo deve ser interpretado no contexto de possível reatividade cruzada, pelo que se recomenda a pesquisa de anticorpos IgM contra o vírus Dengue.

Nos casos de possível exposição atual e ausência de sintomas, recomenda-se a realização de rRT-PCR (em amostras de soro e urina) três vezes ao longo da gravidez. No caso de resultado positivo, confirma-se a infecção. Não se recomendam testes adicionais se um teste for positivo e a pesquisa de IgM não está por rotina recomendada.

Nos casos de possível exposição prévia mas não atual e ausência de sintomatologia não se recomenda por rotina a realização de exames complementares.

Grávidas com possível exposição, cujo feto apresenta achados ecográficos compatíveis com uma infecção congênita pelo VZIK, devem ser testadas segundo as mesmas recomendações que se aplicam às grávidas sintomáticas. Se a amniocentese fizer parte da avaliação antenatal, deve realizar-se rRT-PCR do fluido amniótico, pois um resultado positivo pode indicar infecção fetal. Testes de tecido placentar ou fetal não estão recomendados por rotina, mas podem ser realizados em certas situações. Uma delas será quando a mulher sem confirmação laboratorial de infecção tem um feto ou recém-nascido com anomalias possivelmente associadas ao VZIK(50).

Recomenda-se, se possível, a realização de estudos de condução nervosa ou eletromiografia em conjunto com análise do líquido cefalorraquidiano em doentes com suspeita de SGB. Porém, estas investigações não são necessárias para o diagnóstico e não devem adiar o tratamento(45).

Mesmo em casos confirmados deverão ser ainda realizados os testes diagnósticos dos diagnósticos diferenciais apresentados na Tabela I, devido à possibilidade de co-infecção sobretudo com Dengue e Chikungunya.

Limitações diagnósticas

O maior desafio do diagnóstico laboratorial é a curta janela de identificação viral por rRT-PCR no sangue ou na urina, que compreende apenas as duas primeiras semanas de infecção (51). Outro desafio reside nos baixos níveis de virémia, que dificultam o isolamento viral(52).

A interpretação serológica pode ser difícil devido a reatividade cruzada entre o VZIK e outros flavivírus(53). Anticorpos preexistentes contra dengue devido a infecção passada sintomática ou assintomática podem causar resultados falsos positivos. Similarmente, anticorpos contra o VZIK podem criar resultados falsos positivos de anticorpos contra Dengue.

Além disso, apesar de a IgM ser detetável durante cerca de 12 semanas(54), este intervalo pode ser superior. Assim, um resultado positivo nem sempre indica infecção recente e não distingue se a infecção ocorreu antes ou durante a gravidez.

Como a sensibilidade e o valor preditivo negativo de todas os testes diagnósticos não estão plenamente estabelecidos para pessoas assintomáticas, as medidas de prevenção de transmissão permanecem importantes, mesmo perante testes negativos.

Tratamento

Terapêutica de suporte

Dado que a infecção é autolimitada, o tratamento é geralmente de suporte. Recomenda-se hidratação oral e possivelmente fluidoterapia para evitar a desidratação decorrente da febre, sudorese e vômitos que podem acompanhar a fase virêmica. Pode ser utilizado acetaminofeno para alívio de cefaleias, febre e mialgia. O prurido pode ser controlado com anti-histamínicos. O uso de aspirina está contraindicado devido ao risco hemorrágico em doentes com trombocitopenia(55) e ao desenvolvimento de síndrome de Reye em menores de 12 anos. O uso de outros anti-inflamatórios não esteroides está também contraindicado devido ao risco hemorrágico. A SGB deve ser diagnosticada precocemente para que se realize prontamente a terapêutica com plasmaferese e/ou imunoglobulinas endovenosas(56).

Terapias emergentes

Ainda não existem fármacos aprovados para o tratamento da infecção pelo vírus. Contudo, dado tratar-se de um sério problema de saúde pública, muitos centros de investigação dirigiram esforços na procura de um fármaco com atividade anti-VZIK potente. Para tal, surgiram duas estratégias: 1) desenvolver de novo inibidores da infecção e replicação do vírus Zika, utilizando ensaios enzimáticos

virais para identificar potenciais inibidores a partir de bibliotecas de compostos; 2) experimentar fármacos já utilizados para outras indicações clínicas como potenciais agentes terapêuticos.

O conhecimento da patologia única do VZIK é o fundamento para o desenvolvimento selecionado de fármacos. Por exemplo, as estruturas de NS3 e NS5 ARN polimerase são particularmente importantes para o desenvolvimento de uma futura terapia farmacológica, uma vez que estas proteínas são essenciais para a replicação viral e possuem grande atividade catalítica(57). Também a estrutura cristalina da protéase VZIK NS2b-NS3 fornece um modelo estrutural importante para o *design* de inibidores(58).

No entanto, a investigação focou-se maioritariamente na reutilização de fármacos atualmente utilizados no combate contra outras patologias como Ébola, Giardíase, Malária, Hepatite C, Herpes, Hepatite B e Síndrome de Imunodeficiência Humana. Múltiplos medicamentos mostraram inibir a propagação do vírus em culturas ao inibirem a entrada viral nas células e/ou a replicação ou ao diminuir a morte celular causada pelo processo infeccioso. Entre estes compostos encontram-se o inibidor da pancaspase emricasan, o antihelmíntico niclosamida, os inibidores das cinases dependentes das ciclinas(59), epigallocatequina galato(60), canivafungina(61), sofosbuvir(62), o antimalárico cloroquina(63), temoporfina (utilizada na terapia fotodinâmica de carcinoma espinocelular da cabeça e pescoço)(64), o antiparasitário nitrazoxanida(65) e o antiprotozoário emetina(66). Testes adicionais revelaram novos fármacos candidatos como a 6-azauridina e finasteride, assim como inibidores da síntese de pirimidinas (brequinar)(67).

Tratamento da Síndrome de Guillain-Barré

Recomenda-se a admissão hospitalar e monitorização durante pelo menos 5 dias ou até haver estabilidade clínica. Pacientes com rápida progressão de fraqueza motora, dificuldade respiratória, sintomas bulbares ou disfunção autonómica poderão requerer maior nível de cuidado nos cuidados intensivos.

A terapêutica é de suporte e deve basear-se nos sintomas, de acordo com os protocolos de tratamento da SGB. Esta envolve manuseio da via aérea, estabilização cardiovascular, alívio da dor, plasmaferese, imunoglobulinas endovenosas, reabilitação, profilaxia de trombose venosa profunda, nutrição parentérica, prevenção de úlceras de pressão e prevenção de úlceras corneanas se houver fraqueza facial(45).

VIII. Síndrome Congénita de Zika

Consequentemente a dano neurológico direto e perda severa de volume intracraniano, surgem as manifestações clínicas da SCZ. Numa revisão alargada de casos, microcefalia severa com colapso parcial do crânio, reduzida espessura cortical e calcificações subcorticais, cicatrizes maculares, pigmentação mosqueada da região macular, artrogripose, marcada hipertonia precoce e sintomas de envolvimento extrapiramidal foram identificadas como características únicas à SCZ que raramente se verificam em outras infeções congénitas(68).

A síndrome não se associa à severidade da doença materna e antes de se estabelecer o diagnóstico devem ser excluídas as causas de microcefalia apresentadas na Tabela II.

Rastreio

A ecografia obstétrica constitui o principal método de rastreio de SCZ e está recomendada sempre que haja análise laboratorial indicativa de infeção materna ou possível exposição, mesmo sem confirmação laboratorial de infeção. Desconhece-se o período mínimo necessário para o desenvolvimento de achados ecográficos após infeção, mas poderá ser tão curto como duas semanas. O CDC recomenda realizar uma primeira ecografia quatro semanas após a suspeita exposição seguida de repetições seriadas cada quatro semanas, devendo ser realizada pelo menos uma entre as 28 e as 33 semanas. Devido à ausência de base experimental destas recomendações, o intervalo entre os exames poderá ser estendido consoante as preferências da doente e o julgamento clínico.

Há poucos dados relativos à sensibilidade, especificidade e valores preditivos positivo e negativo da ecografia. Um estudo prospetivo de 92 pares mãe-filho/a no Brasil com diagnóstico de infeção materna confirmado por rRT-PCR (97% no primeiro ou segundo trimestres) verificou que resultados ecográficos relacionados com SCZ (microcefalia, calcificações cerebrais, ventriculomegalia e restrição de crescimento fetal) tiveram uma sensibilidade de 22% e uma especificidade de 98% para a associação com prognósticos neonatais adversos (morte perinatal, achados anormais no exame neonatal ou anomalias imagiológicas pós-natais). Estes dados sugerem que, apesar de achados ecográficos anormais estarem associados a resultados adversos, a capacidade preditiva de resultados normais é limitada no contexto da infeção materna por Zika. Contudo, devem ser tidas em consideração as limitações deste estudo: curto intervalo entre a manifestação sintomática e a realização do exame ecográfico em alguns casos, viés de inclusão devido a perdas de seguimento e viés de apuração devido a desafios na avaliação pós-natal compreensiva (69).

A RM aparenta ser mais sensível para o diagnóstico de anomalias cerebrais fetais(70), mas o seu custo é superior e a sua disponibilidade menor. Considera-se adequada a sua realização quando o esclarecimento de achados ecográficos pode influenciar o curso da gravidez.

Microcefalia

A microcefalia, que se define pelo Perímetro Cefálico (PC) 2 a 3 desvios padrão inferior à média para a idade gestacional, é um importante dado clínico em lactentes com SCZ. Apesar disso, um PC normal não exclui infecção por Zika(71). Tanto microcefalia desproporcional (em lactentes de peso e comprimento adequados à idade gestacional) como proporcional (em lactentes pequenos para a idade gestacional) foram detetadas(72). A microcefalia pode ainda ser severa, o que ocorre quando o PC é mais de 3 desvios padrão inferior à média para a idade gestacional.

Morfologia craniana

A microcefalia observada com a infecção intrauterina pelo VZIK pode ser acompanhada por achados consistentes com a *Fetal Brain Disruption Sequence* (FBDS)(73). Esta caracteriza-se por microcefalia, craniossinostose, proeminência do osso occipital, *cutis rugata* e dano neurológico severo. Tipicamente, os fetos afetados possuem PC diminuído *in utero*. Crê-se que este fenótipo resulte de uma perda de volume cerebral e da diminuição da pressão intracraniana e que não tenha agente etiológico específico(74), embora o número de casos prévios não relacionados com Zika seja pequeno. Os dados publicados até à data publicados não possuem descritores suficientes que permitam estimar a proporção de lactentes com o fenótipo FBDS entre os que possuem microcefalia e infecção presumida ou laboratorialmente confirmada pelo VZIK.

Achados Neurorradiológicos

Exames pós-natais de Tomografia Computorizada e RM identificaram um espectro de anomalias que inclui: calcificações intracranianas, ventriculomegalia, diminuição da espessura cortical, padrões girais anormais (polimicrogiria, paquigiria), mielinização diminuída, hipoplasia ou ausência do corpo caloso, hipoplasia cerebelar e do tronco cerebral, alargamento da cisterna magna e acumulação extra-axial de líquido(75). As calcificações possuem localização predominantemente subcortical, são tendencialmente distróficas e relacionam-se com morte celular por necrose, apoptose ou ambas(76).

Algumas destas alterações podem ser detetadas no período pré-natal com ecografia ou RM(77, 78), mas a microcefalia severa torna frequentemente a fontanela anterior pequena ou fechada(79), dificultando a ecografia transfontanelar do recém-nascido.

Patologia Neurológica

Podem ocorrer crises epiléticas devido às malformações cerebrais subjacentes. Num estudo que acompanhou 22 lactentes com SCZ que desenvolveram crises no primeiro ano de vida, esse acontecimento ocorreu em média aos 4 meses de vida (80). Todos apresentavam patologia severa do neurodesenvolvimento e as crises tenderam a ser refratárias ao tratamento.

A patologia neuromotora é comum, verificando-se hipertonia, espasticidade, hiperreflexia, irritabilidade, disfagia e dificuldades de alimentação por via oral (38, 81, 82).

Contraturas Congénitas

Fetos e lactentes com infeção pelo VZIK suspeita ou confirmada podem apresentar pé boto e contraturas congénitas que envolvem uma ou múltiplas articulações (artrogripose)(83). A origem é provavelmente neurogénica e resultante de postura fixa in utero (84). O quadro clínico varia quanto ao tipo (proximal ou distal), lateralidade, localização (membros superiores e/ou inferiores) e severidade.

Patologia Ocular

Cerca de 25% dos lactentes infetados possui afeção ocular(85). A patologia ocular posterior é a mais prevalente e inclui atrofia corioretiniana, pigmentação mosqueada da região macular, atrofia do nervo ótico, displasia retiniana, atenuação vascular, pregas falciformes e persistência da vasculatura fetal(86, 87).

Também se podem verificar patologias estruturais (microcórnea, microftalmia, coloboma, cataratas), calcificações intraoculares e glaucoma em lactentes infetados (86-88). Contrariamente às lesões neurológicas, as oftálmicas não parecem progredir ao longo do tempo(89). Relacionam-se com a infeção no primeiro trimestre da gravidez e o menor PC (90). A sua patogenia exata permanece desconhecida, podendo dever-se a dano celular direto por parte do vírus ou a sequelas inflamatórias.

Hipoacúsia

A hipoacúsia pode fazer parte do quadro clínico, mas a sua apresentação tardia ainda não foi verificada. Numa população de 70 crianças com microcefalia e evidência laboratorial de infeção por Zika, cinco (7%) possuía hipoacusia neurosensorial de severidade e lateralidade variáveis quando testadas entre os 16 e os 365 dias de idade (91); sendo que todas possuíam microcefalia severa.

Doença Cardíaca Congênita

A prevalência de Doença Cardíaca Congênita em dois estudos realizados em 223 doentes com SCZ variou entre 10 e 15% (92, 93); o que é muito superior à da população geral (1%). Contudo, a maioria das anomalias descritas não é severa (defeitos secundários do septo auricular, persistência do canal arterial e pequenos defeitos musculares ou perimembranosos do septo). Apenas um doente apresentava uma anomalia hemodinamicamente significativa: um grande defeito membranoso septal ventricular.

Diagnóstico Diferencial

A suspeita de SCZ exige uma avaliação exaustiva para exclusão de múltiplos diagnósticos diferenciais.

A constelação de microcefalia, calcificações intracranianas, patologia ocular, hipoacusia e tamanho pequeno para a idade gestacional pode também sugerir outras infecções congênitas; nomeadamente rubéola, Citomegalovírus (CMV), toxoplasmose, vírus de imunodeficiência humana e vírus varicela zoster(94). Dados clínicos adicionais (como hepatoesplenomegalia, trombocitopenia e exantema) não são típicos de SCZ e ajudam a distinguir esta patologia das restantes(81).

A distinção imagiológica entre SCZ e infecção congênita por CMV é particularmente exigente, mas pode ser realizada através da localização das calcificações; tipicamente subcortical na infecção pelo VZIK(75) e periventricular ou cortical na infecção por CMV(95). Adicionalmente, o fenótipo de FBDS raramente foi descrito no último caso. De qualquer forma, o diagnóstico específico definitivo exige estudos virológicos e microbiológicos.

Estas e outras etiologias de microcefalia estão apresentadas na tabela II e devem ser consideradas como diagnósticos diferenciais de SCZ.

Diagnóstico definitivo

Os testes diagnósticos estão recomendados em crianças com achados clínicos compatíveis com a SCZ (independentemente dos resultados dos testes maternos); bem como em crianças sem clínica, mas cujas mães apresentam evidência laboratorial de infecção pelo VZIK.

Não se recomenda a realização de exames laboratoriais em recém-nascidos sem achados clínicos compatíveis e cujas mães não apresentam evidência laboratorial de infecção.

As amostras iniciais para teste devem ser colhidas nos primeiros 2 dias de vida para análise molecular (rRT-PCR de amostras de urina e soro) e serológica (pesquisa de IgM no soro por ELISA) simultânea. A colheita das amostras deve ser realizada nos primeiros dias de vida, de modo a

possibilitar a distinção entre infecção congénita, perinatal e pós-natal. Contudo, amostras colhidas nas primeiras semanas de vida podem ainda ser úteis, especialmente se a criança nasceu numa zona sem risco de Zika.

Um resultado positivo de rRT-PCR no soro ou urina confirma infecção congénita. Um resultado negativo de rRT-PCR com IgM positiva sugere infecção congénita provável. O PRNT pode ser utilizado para auxiliar na identificação de resultados serológicos falsos-positivos e confirmar ou excluir infecção pelo VZIK em crianças de idade igual ou superior a 18 meses.

A positividade de rRT-PCR para o VZIK no líquido amniótico é diagnóstica de exposição viral fetal, mas não preditiva de resultado. As indicações para amniocentese diagnóstica, a idade gestacional adequada para a sua realização e a interpretação dos resultados são incertas; pelo que as decisões relacionadas com este procedimento devem ser ajustadas às circunstâncias clínicas individuais. A amniocentese tende a ser realizada na presença achados ecográficos fetais sugestivos de SCZ e/ou testes laboratoriais maternos positivos ou inconclusivos, quando esta informação terá impacto em decisões relativas ao término da gravidez ou ao curso da mesma e ao parto. A sua sensibilidade será superior 6 a 8 semanas após a infeção (considerando-se esse intervalo suficiente para a passagem da barreira feto-placentária) e depois da 21ª semana gestacional, quando o desenvolvimento renal do feto possibilita a excreção do vírus para o líquido amniótico. Por este motivo, na suspeição de resultados falsos-positivos numa amniocentese mais precoce, pode ser considerada uma segunda tentativa mais tardia. Porém, então poderá ser demasiado tarde para possibilitar uma interrupção da gravidez, caso desejada devido a resultados positivos. No caso de infeção materna laboratorialmente confirmada, morfologia fetal normal e rRT-PCR positivo no fluido amniótico, não se sabe se a positividade deste último teste é preditiva de anomalias fetais e, se o for, que proporção de crianças terá anomalias. Se a morfologia fetal for anormal e rRT-PCR negativo, devem ser avaliadas outras causas de anomalias fetais. Todavia, como o ARN pode ser detetado apenas transitoriamente, um teste negativo do fluido amniótico não exclui definitivamente SCZ.

Não se recomenda o teste de sangue do cordão umbilical, porque pode produzir resultados falsos positivos(96).

Seguimento

Todos os recém-nascidos de mãe com infeção possível ou confirmada devem ser submetidos a uma avaliação padronizada, independentemente da presença ou ausência de achados clínicos consistentes com SCZ. Esta compreende um exame físico completo incluindo parâmetros de crescimento; monitorização do desenvolvimento utilizando ferramentas validadas; *screening*

oftalmológico e *screening* auditivo ao nascimento, incluindo a Resposta Automática do Tronco Encefálico (RATE) se possível.

Adicionalmente, as crianças cujas mães têm evidência laboratorial de infecção devem ser submetidas a uma neurosonografia, uma avaliação oftalmológica extensa no final do primeiro ano de vida e RATE no final do primeiro mês, se não tiver sido realizada anteriormente.

Crianças com achados clínicos consistentes com SCZ devem ser encaminhadas para especialistas de desenvolvimento, de doenças infecciosas, de genética clínica e de neurologia. Com base na sintomatologia apresentada deve ser considerada a necessidade de acompanhamento pela endocrinologia, gastroenterologia, ortopedia ou pneumologia.

O acompanhamento requer uma equipa multidisciplinar para facilitar a coordenação dos cuidados e dependerá dos achados clínicos presentes. Espera-se particular vigilância para avaliar o surgimento de novos sintomas, especialmente disfagia e hidrocefalia(96).

Tratamento

Não existe tratamento específico, pelo que a abordagem depende das complicações desenvolvidas em cada caso como espasticidade, crises convulsivas, limitações cognitivas, paralisia cerebral e perturbações visuais e auditivas. A reabilitação deve ser iniciada o mais rapidamente possível por uma equipa multidisciplinar constituída por um fisioterapeuta, um terapeuta da fala e um terapeuta ocupacional.

Prognóstico e desenvolvimento

A SCZ possui apresentação, severidade e prognóstico variáveis, dependendo em parte do perímetro cefálico à nascença(97). O fenótipo mais severo associa-se a exposição ocorrida no primeiro trimestre(98), apesar de a síndrome poder surgir por exposição fase da gravidez.

Já se verificou morte fetal, à nascença ou no primeiro ano de vida(82, 99, 100) e complicações de infeções respiratórias, disfagia e epilepsia podem revelar-se fatais nas crianças severamente afetadas. Todavia, a maioria das expostas *in utero* sobrevive e a sua esperança média de vida é comparável à das que possuem patologias associadas a microcefalia, epilepsia e incapacidade intelectual.

Estando a microcefalia fortemente associada a paralisia cerebral, incapacidade intelectual e epilepsia, independentemente da etiologia(101); estas comorbilidades devem ser esperadas e monitorizadas em todos os casos de SCZ.

Contudo, muitos doentes possuem deficiências menos perceptíveis, que apenas se tornam evidentes mais tarde. Além disso, como a replicação viral persiste no cérebro após o nascimento(102), há diminuição do crescimento do PC em doentes que não possuem microcefalia à nascença(71).

Os resultados cognitivos variam desde leves atrasos do desenvolvimento até défices motores e intelectuais severos. Aproximadamente dois terços dos doentes com SCZ possuem microcefalia severa(103-105); sendo que destes quase todos apresentam algum nível de limitação intelectual, tendencialmente severa a profunda. A interação com o ambiente e a aprendizagem serão ainda prejudicadas pelas limitações visuais e auditivas, limitando a obtenção de capacidades funcionais. Espera-se uma afeção das aptidões linguísticas, dada a sua dependência das capacidades cognitivas. Como disfunções motoras e cognitivas resultam numa maior dificuldade na produção que na compreensão de linguagem(106), as crianças poderão ser capazes de compreender a comunicação verbal, mas incapazes de se expressar por palavras. Em casos extremos, técnicas de comunicação alternativa e aumentativa, incluindo dispositivos de comunicação assistida, poderão permitir a comunicação de necessidades básicas e desejos.

O desenvolvimento motor é prejudicado pela incapacidade cognitiva, por contraturas congénitas e envolvimento extrapiramidal. Uma percentagem significativa necessitará de cadeira de rodas e os restantes terão dificuldades na marcha, de agilidade e/ou resistência. A dispraxia é provável, atrasando o desenvolvimento motor e podendo ter implicações na mastigação e/ou na deglutição. Já se verificou necessidade de tubos alimentares e até dificuldades de crescimento em casos de disfagia(103).

Antecipam-se desafios emocionais, comportamentais e sociais. Distorções faciais, hiperatividade e irritabilidade severa (incluindo choro constante e incapacidade de consolo) já foram documentadas(103). Dor, dificuldades de regulação do *input* sensitivo, frustrações relacionadas com a comunicação e a falta de mobilidade contribuirão muito provavelmente para a irritabilidade. Testemunhos parentais (103) e resultados eletroencefalográficos(107) sugerem padrões de sono anormais que, caso se mantenham, contribuirão provavelmente para agitação e distúrbios da regulação da atenção.

Comportamentos autolesivos resultantes da procura sensitiva são comuns entre crianças com perturbações visuais e/ou auditivas e incapacidade intelectual(108), pelo que estes devem ser esperados e monitorizados em crianças com SCZ.

Devido a múltiplas vulnerabilidades, a limitação no desenvolvimento de capacidades funcionais e o comprometimento das atividades da vida diária são muito prováveis e a maioria das crianças requererá cuidados para toda a vida. Contudo, com intervenção e apoio continuado é possível que se consigam alimentar, vestir e higienizar. Tendo em conta o conhecimento disponível sobre outras patologias neurológicas limitantes, variáveis individuais e ambientais (como educação materna,

sistemas de apoio formal e informal, acesso a serviços de intervenção precoce e nutrição materna e da criança) influenciarão o prognóstico. De forma a maximizar resultados, os pais deverão utilizar estratégias de estimulação motora, linguística e sensorial; integrando-as nas rotinas familiares.

IX. Prevenção

Prevenção Primária

Vacinação

Foram criadas várias vacinas candidatas, que se encontram em diferentes fases de desenvolvimento, algumas em ensaios clínicos de fase I(109-111). Num estudo o soro de participantes protegeu ratos imunocomprometidos de desenvolver doença após exposição viral propositada, indicando que os anticorpos induzidos pela vacina podem prevenir infecção e doença *in vivo*(109).

Controlo de vetor

O principal meio de prevenção da infecção congénita pelo VZIK é prevenir a infecção materna através da prevenção da picada de mosquito.

As medidas recomendadas para este fim incluem vestir roupas que cubram a maior superfície corporal possível, manter-se em edifícios com ar condicionado ou com janelas possuidoras de rede protetora e dormir sob uma rede de mosquito. A partir dos dois meses de idade está recomendado o uso de repente de insetos, sendo que DEET, picaridina e IR3535 podem ser utilizados com segurança durante a gravidez e a amamentação. Também os lactentes devem estar protegidos por uma rede protetora. É ainda aconselhável esvaziar, limpar ou cobrir recipientes que possam conter água, para reduzir as áreas nas quais os mosquitos se possam reproduzir (112, 113).

Viajantes que regressam de áreas onde atualmente decorre transmissão devem realizar estas medidas durante três semanas para evitar a transmissão viral para mosquitos não infetados.

Uma outra abordagem com potencial é o desenvolvimento de mosquitos *Aedes aegypti* geneticamente modificados resistentes à infecção por arbovírus, de forma a reduzir a competência vetora da espécie (114)

Prevenção da transmissão sexual

Caso a mulher esteja grávida, se um dos elementos vive ou viajou para uma zona de transmissão ativa, o casal deve abster-se de sexo (vaginal, anal e oral) ou utilizar preservativo durante toda a gravidez.

Na ausência de gravidez, se apenas a mulher viajou para uma zona de transmissão ativa, o casal deve abster-se de sexo ou utilizar preservativo até pelo menos dois meses após o período mais tardio de possível exposição ou 2 meses após o desenvolvimento de sintomatologia por parte da mulher. Contudo, se o homem viajou para uma zona de risco de transmissão, o casal deve abster-se de sexo ou utilizar preservativo durante pelo menos três meses após o período mais tardio de

possível exposição ou três meses após o desenvolvimento de sintomatologia por parte do homem(115).

Adicionalmente, a OMS recomenda a prática de sexo seguro durante pelo menos 6 meses por homens e mulheres que regressam de zonas de transmissão ativa, independentemente da presença ou ausência de sintomas (112).

Prevenção da gravidez

Os profissionais devem discutir os planos da vida reprodutiva (incluindo o desejo e período pretendido de gravidez) com mulheres de idade reprodutiva no contexto de possíveis riscos associados à infeção pelo VZIK. As mulheres residentes em áreas endémicas devem consultar as unidades regionais de saúde para aconselhamento antes de engravidarem.

Os serviços de planeamento familiar (incluindo contraceção) são importantes para prevenir gravidezes não planeadas e consequentemente anomalias congénitas relacionadas com a infeção pelo VZIK(116). Isto é particularmente importante em países como o Brasil, onde o acesso a contraceção adequada ainda é um problema com o qual os profissionais devem lidar(117).

Prevenção em viagem

Os conselhos variam a nível internacional e os viajantes devem estar informados quanto a surtos. A OMS considera que as mulheres grávidas não devem viajar para regiões endémicas(118). Já o CDC desaconselha a deslocação de mulheres grávidas para qualquer área de risco de transmissão, incluindo: áreas em que o vírus foi introduzido ou reintroduzido e com transmissão ativa, zonas onde o vírus foi endémico e não haja evidência de paragem de transmissão e áreas onde é provável a circulação viral, apesar de esta não ter sido documentada(119). Aquando da viagem para zonas endémicas devem ser adotadas medidas de prevenção de picada de mosquito e de transmissão sexual.

Prevenção da transmissão por transfusão

A FDA recomenda o teste universal de VZIK de todo o sangue e componentes sanguíneos nos Estados Unidos da América(120). Considera também que pessoas que estiveram em zonas de transmissão ativa, com potencial exposição viral ou infeção confirmada não devem doar sangue.

Em áreas de transmissão ativa, dadores em risco de infeção devem abster-se de doar sangue durante 4 semanas. Neste grupo incluem-se aqueles que tiveram sintomas sugestivos, os que tiveram contacto sexual com uma pessoa residente ou que viajou para uma área de transmissão ativa nos 3 meses antecedentes e aqueles que estiveram numa região de transmissão ativa nas 4

semanas precedentes(121). Pessoas com história de infecção não devem doar sangue durante 120 dias após um teste viral positivo ou até à resolução sintomática, considerando-se o período mais longo(120). Todos os dadores que desenvolverem sintomas até 14 dias após a doação devem notificar o centro onde esta foi realizada.

Prevenção da transmissão nosocomial

Apesar de a transmissão nas instituições relacionadas com os cuidados de saúde ainda não ter sido descrita, aconselha-se a adoção de medidas preventivas, de forma a proteger os profissionais de saúde e os doentes. A higiene das mãos, o uso de equipamento pessoal de prevenção, a etiqueta respiratória e da tosse, práticas seguras de injeções e o manuseio seguro de superfícies e equipamento contaminado são exemplos dessas medidas, as quais devem ser realizadas independentemente de suspeita ou confirmação de infecção(122).

Prevenção Secundária

As pessoas infetadas devem estar protegidas do contacto com mosquitos durante a fase virémica (primeira semana de doença), de modo a prevenir a infecção de mosquitos e a consequentemente diminuir o risco de transmissão local(123).

Por este motivo, a infecção pelo VZIK e a SCZ são em muitos países doenças de declaração obrigatória. Os profissionais de saúde têm de reportar casos suspeitos ou confirmados ao departamento de saúde local ou estatal.

X. Conclusão

A emergência global da infecção por Zika e a verificação de transmissão materno-fetal e de anomalias congênitas subsequentes (sobretudo microcefalia) provocaram uma resposta rápida de acadêmicos, governos, infraestruturas de saúde pública e da indústria farmacêutica. Isto possibilitou progressos na compreensão da fisiopatologia, o teste de medicamentos já existentes com outras indicações e o desenvolvimento de novos fármacos e de vacinas preventivas e terapêuticas.

Dadas as possíveis consequências da infecção em gestantes, as mesmas devem ser inquiridas quanto a exposição epidemiológica e sexual e quanto à presença de sintomatologia característica (febre de início agudo, eritema, artralgia e conjuntivite). Embora o maior risco de sequelas fetais severas decorrer da infecção no primeiro trimestre, estas podem surgir por infecção em qualquer período da gravidez. A realização de ecografia pré-natal para avaliação de anomalias fetais consistentes com SCZ está recomendada em todas as gestantes com evidência laboratorial de infecção pelo VZIK e nas possivelmente expostas, mesmo sem confirmação laboratorial. Recomenda-se a realização da primeira ecografia quatro semanas após o período de suspeita exposição e repetição cada quatro semanas, devendo realizar-se pelo menos uma entre as 28 e as 33 semanas. Apesar de achados ecográficos anormais estarem associados a prognósticos adversos, uma ecografia pré-natal normal não prediz necessariamente um recém-nascido normal. Alterações detetadas na RM mas não na ecografia fetal poderão indicar casos de patologia do neurodesenvolvimento, pelo que se recomenda vigilância clínica nestes casos.

O diagnóstico de infecção por Zika é realizado pela deteção de ARN viral por rRT-PCR e pela deteção de IgM por ELISA ou PRNT, tendo algumas limitações. A deteção de ARN viral no soro permite o diagnóstico definitivo, mas a virémia tende a ser transitória e os seus valores baixos, dificultando o isolamento viral. A interpretação serológica é limitada pela reatividade cruzada entre o VZIK e outros flavivírus e a possível persistência de IgM que não permite identificar com certeza infecções agudas.

O desenvolvimento de vacinas é também dificultado por reações cruzadas entre o VZIK e outros flavivírus. É ainda possível que a vacinação anti-VZIK tenha impacto em infecções subsequentes por outros flavivírus e vice-versa. Além disso, os fármacos e vacinas devem ser de uso seguro na gravidez e a avaliação da sua eficácia em ensaios clínicos de fases II a IV será complicada pelo declínio da circulação viral. Apesar da identificação de muitos fármacos com efeito *in vitro*, nem todos serão testados em ensaios clínicos, devido à falta de eficácia em modelos animais. Não obstante a investigação realizada, ainda não existe tratamento específico para a infecção por Zika

nem vacina preventiva, pelo que as medidas prevenção primária assumem uma importância vital para evitar a ocorrência de infecção fetal e anomalias congénitas.

As características clínicas da SCZ incluem microcefalia, desproporção facial, hipertonia, hiperreflexia, crises epiléticas, artrogripose, patologia ocular e hipoacusia neurosensorial. A microcefalia é um dado-chave, mas PC normal não exclui infecção por Zika. Entre os achados neurorradiológicos verificados incluem-se calcificações intracranianas, ventriculomegalia, volume cerebral reduzido, mielinização diminuída, padrões girais anormais, hipogénese do corpo caloso, hipoplasia do tronco cerebral e do cerebelo, alargamento da cisterna magna e líquido cefalorraquidiano extra-axial aumentado. A avaliação inicial em caso de suspeita de SCZ inclui um exame físico minucioso, exames laboratoriais para deteção de Zika, neurosonografia e avaliação auditiva. Exige-se ainda a exclusão de infeções TORCH (*Toxoplasmosis, Others (syphilis, varicella-zoster, parvovirus B19), Rubella, Cytomegalovirus and Herpes*) e de outras causas de microcefalia para a realização do diagnóstico. O tratamento é de suporte, dado não existir um específico. As crianças com infecção confirmada ou provável devem ter acompanhamento, o qual deverá depender da apresentação clínica e incluir sempre monitorização do crescimento e desenvolvimento.

O prognóstico de recém-nascidos com infecção congénita por Zika não é claro, mas a combinação de microcefalia e patologia cerebral severa possui geralmente mau prognóstico. Especialmente por esclarecer permanece o prognóstico de crianças infetadas com anomalias pouco severas ou não aparentes à nascença. Calcula-se que haverá limitações no desenvolvimento cognitivo, nas capacidades comunicativas, no desenvolvimento motor, no comportamento e nas capacidades funcionais, pelo que também se recomendam avaliações clínicas minuciosas regulares.

XI. Bibliografia

1. Dick GW, Kitchen SF, Haddow AJ. Zika virus. I. Isolations and serological specificity. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 1952;46(5):509-20.
2. Dick GW. Zika virus. II. Pathogenicity and physical properties. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 1952;46(5):521-34.
3. Spiteri G, Sudre B, Septfons A, Beaute J, The European Zika Surveillance N. Surveillance of Zika virus infection in the EU/EEA, June 2015 to January 2017. *Euro Surveill.* 2017;22(41).
4. Kleber de Oliveira W, Cortez-Escalante J, De Oliveira WT, do Carmo GM, Henriques CM, Coelho GE, et al. Increase in Reported Prevalence of Microcephaly in Infants Born to Women Living in Areas with Confirmed Zika Virus Transmission During the First Trimester of Pregnancy - Brazil, 2015. *MMWR Morbidity and mortality weekly report.* 2016;65(9):242-7.
5. Hoen B, Schaub B, Funk AL, Ardillon V, Boullard M, Cabie A, et al. Pregnancy Outcomes after ZIKV Infection in French Territories in the Americas. *The New England journal of medicine.* 2018;378(11):985-94.
6. Uncini A, Shahrizaila N, Kuwabara S. Zika virus infection and Guillain-Barre syndrome: a review focused on clinical and electrophysiological subtypes. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry.* 2017;88(3):266-71.
7. Zorrilla CD, Garcia Garcia I, Garcia Fragoso L, De La Vega A. Zika Virus Infection in Pregnancy: Maternal, Fetal, and Neonatal Considerations. *J Infect Dis.* 2017;216(suppl_10):S891-S6.
8. Siedner MJ, Ryan ET, Bogoch, II. Gone or forgotten? The rise and fall of Zika virus. *Lancet Public Health.* 2018;3(3):e109-e10.
9. Lindenbach BD, Rice CM. Molecular biology of flaviviruses. *Advances in virus research.* 2003;59:23-61.
10. Faye O, Freire CC, Iamarino A, Faye O, de Oliveira JV, Diallo M, et al. Molecular evolution of Zika virus during its emergence in the 20(th) century. *PLoS Negl Trop Dis.* 2014;8(1):e2636.
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. Freire CCM, Palmisano G, Braconi CT, Cugola FR, Russo FB, Beltrao-Braga PC, et al. NS1 codon usage adaptation to humans in pandemic Zika virus. *Memorias do Instituto Oswaldo Cruz.* 2018;113(5):e170385.
13. Enfissi A, Codrington J, Roosblad J, Kazanji M, Rousset D. Zika virus genome from the Americas. *Lancet (London, England).* 2016;387(10015):227-8.
14. Abushouk AI, Negida A, Ahmed H. An updated review of Zika virus. *J Clin Virol.* 2016;84:53-8.
15. Fauci AS, Morens DM. Zika Virus in the Americas--Yet Another Arbovirus Threat. *The New England journal of medicine.* 2016;374(7):601-4.
16. van den Hurk AF, Hall-Mendelin S, Jansen CC, Higgs S. Zika virus and *Culex quinquefasciatus* mosquitoes: a tenuous link. *Lancet Infect Dis.* 2017;17(10):1014-6.
17. Hamel R, Dejarnac O, Wichit S, Ekchariyawat P, Neyret A, Luplertlop N, et al. Biology of Zika Virus Infection in Human Skin Cells. *J Virol.* 2015;89(17):8880-96.
18. Musso D, Nhan T, Robin E, Roche C, Bierlaire D, Zisou K, et al. Potential for Zika virus transmission through blood transfusion demonstrated during an outbreak in French Polynesia, November 2013 to February 2014. *Euro Surveill.* 2014;19(14).
19. Motta IJ, Spencer BR, Cordeiro da Silva SG, Arruda MB, Dobbin JA, Gonzaga YB, et al. Evidence for Transmission of Zika Virus by Platelet Transfusion. *The New England journal of medicine.* 2016;375(11):1101-3.
20. Nogueira ML, Estofete CF, Terzian AC, Mascarin do Vale EP, da Silva RC, da Silva RF, et al. Zika Virus Infection and Solid Organ Transplantation: A New Challenge. *Am J Transplant.* 2017;17(3):791-5.

21. D'Ortenzio E, Matheron S, Yazdanpanah Y, de Lamballerie X, Hubert B, Piorkowski G, et al. Evidence of Sexual Transmission of Zika Virus. *The New England journal of medicine*. 2016;374(22):2195-8.
22. Davidson A, Slavinski S, Komoto K, Rakeman J, Weiss D. Suspected Female-to-Male Sexual Transmission of Zika Virus - New York City, 2016. *MMWR Morbidity and mortality weekly report*. 2016;65(28):716-7.
23. Deckard DT, Chung WM, Brooks JT, Smith JC, Woldai S, Hennessey M, et al. Male-to-Male Sexual Transmission of Zika Virus--Texas, January 2016. *MMWR Morbidity and mortality weekly report*. 2016;65(14):372-4.
24. Roze B, Najioullah F, Ferge JL, Apetse K, Brouste Y, Cesaire R, et al. Zika virus detection in urine from patients with Guillain-Barre syndrome on Martinique, January 2016. *Euro Surveill*. 2016;21(9):30154.
25. Gourinat AC, O'Connor O, Calvez E, Goarant C, Dupont-Rouzeyrol M. Detection of Zika virus in urine. *Emerg Infect Dis*. 2015;21(1):84-6.
26. Calvet G, Aguiar RS, Melo ASO, Sampaio SA, de Filippis I, Fabri A, et al. Detection and sequencing of Zika virus from amniotic fluid of fetuses with microcephaly in Brazil: a case study. *Lancet Infect Dis*. 2016;16(6):653-60.
27. Roze B, Najioullah F, Signate A, Apetse K, Brouste Y, Gourgoudou S, et al. Zika virus detection in cerebrospinal fluid from two patients with encephalopathy, Martinique, February 2016. *Euro Surveill*. 2016;21(16).
28. Murray KO, Gorchakov R, Carlson AR, Berry R, Lai L, Natrajan M, et al. Prolonged Detection of Zika Virus in Vaginal Secretions and Whole Blood. *Emerg Infect Dis*. 2017;23(1):99-101.
29. Sun J, Wu, Zhong H, Guan D, Zhang H, Tan Q, et al. Presence of Zika Virus in Conjunctival Fluid. *JAMA ophthalmology*. 2016;134(11):1330-2.
30. Colt S, Garcia-Casal MN, Pena-Rosas JP, Finkelstein JL, Rayco-Solon P, Weise Prinzo ZC, et al. Transmission of Zika virus through breast milk and other breastfeeding-related bodily-fluids: A systematic review. *PLoS Negl Trop Dis*. 2017;11(4):e0005528.
31. CDC. Interim Guidance for Managing Occupational Exposures to Zika Virus for Healthcare Personnel 2017 [Available from: <https://www.cdc.gov/zika/hc-providers/infection-control/managing-occupational-exposures.html>]; latest access: 2019/06/02].
32. Grant A, Ponia SS, Tripathi S, Balasubramaniam V, Miorin L, Sourisseau M, et al. Zika Virus Targets Human STAT2 to Inhibit Type I Interferon Signaling. *Cell host & microbe*. 2016;19(6):882-90.
33. Cugola FR, Fernandes IR, Russo FB, Freitas BC, Dias JL, Guimaraes KP, et al. The Brazilian Zika virus strain causes birth defects in experimental models. *Nature*. 2016;534(7606):267-71.
34. Besnard M, Lastere S, Teissier A, Cao-Lormeau V, Musso D. Evidence of perinatal transmission of Zika virus, French Polynesia, December 2013 and February 2014. *Euro Surveill*. 2014;19(13).
35. Garcez PP, Loiola EC, Madeiro da Costa R, Higa LM, Trindade P, Delvecchio R, et al. Zika virus impairs growth in human neurospheres and brain organoids. *Science (New York, NY)*. 2016;352(6287):816-8.
36. Sheridan MA, Yunusov D, Balaraman V, Alexenko AP, Yabe S, Verjovski-Almeida S, et al. Vulnerability of primitive human placental trophoblast to Zika virus. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2017;114(9):E1587-e96.
37. Schwartz DA. Viral infection, proliferation, and hyperplasia of Hofbauer cells and absence of inflammation characterize the placental pathology of fetuses with congenital Zika virus infection. *Archives of gynecology and obstetrics*. 2017;295(6):1361-8.
38. Brasil P, Pereira JP, Jr., Moreira ME, Ribeiro Nogueira RM, Damasceno L, Wakimoto M, et al. Zika Virus Infection in Pregnant Women in Rio de Janeiro. *The New England journal of medicine*. 2016;375(24):2321-34.
39. Hughes BW, Addanki KC, Sriskanda AN, McLean E, Bagasra O. Infectivity of Immature Neurons to Zika Virus: A Link to Congenital Zika Syndrome. *EBioMedicine*. 2016;10:65-70.

40. Carteaux G, Maquart M, Bedet A, Contou D, Brugieres P, Fourati S, et al. Zika Virus Associated with Meningoencephalitis. *The New England journal of medicine*. 2016;374(16):1595-6.
41. Cao-Lormeau VM, Blake A, Mons S, Lastere S, Roche C, Vanhomwegen J, et al. Guillain-Barre Syndrome outbreak associated with Zika virus infection in French Polynesia: a case-control study. *Lancet (London, England)*. 2016;387(10027):1531-9.
42. CDC. Update: Interim Guidance for Health Care Providers Caring for Pregnant Women with Possible Zika Virus Exposure — United States (Including U.S. Territories), July 2017 2017 [Available from: https://www.cdc.gov/mmwr/volumes/66/wr/mm6629e1.htm?s_cid=mm6629e1_w; latest access: 2019/06/02].
43. PAHO/WHO. Provisional remarks on Zika virus infection in pregnant women: Document for health care professionals 2016 [Available from: <http://iris.paho.org/xmlui/handle/123456789/18600>; latest access: 2019/06/02].
44. Krow-Lucal ER, Biggerstaff BJ, Staples JE. Estimated Incubation Period for Zika Virus Disease. *Emerg Infect Dis*. 2017;23(5):841-5.
45. Willison HJ, Jacobs BC, van Doorn PA. Guillain-Barre syndrome. *Lancet (London, England)*. 2016;388(10045):717-27.
46. Furtado JM, Esposito DL, Klein TM, Teixeira-Pinto T, da Fonseca BA. Uveitis Associated with Zika Virus Infection. *The New England journal of medicine*. 2016;375(4):394-6.
47. Karimi O, Goorhuis A, Schinkel J, Codrington J, Vreden SGS, Vermaat JS, et al. Thrombocytopenia and subcutaneous bleedings in a patient with Zika virus infection. *Lancet (London, England)*. 2016;387(10022):939-40.
48. Chan JF, Zhang AJ, Chan CC, Yip CC, Mak WW, Zhu H, et al. Zika Virus Infection in Dexamethasone-immunosuppressed Mice Demonstrating Disseminated Infection with Multi-organ Involvement Including Orchitis Effectively Treated by Recombinant Type I Interferons. *EBioMedicine*. 2016;14:112-22.
49. WHO. Zika virus disease: Interim case definitions 2016 [Available from: <https://www.who.int/csr/disease/zika/case-definition/en/>; latest access: 2019/06/02].
50. Oduyebo T, Polen KD, Walke HT, Reagan-Steiner S, Lathrop E, Rabe IB, et al. Update: Interim Guidance for Health Care Providers Caring for Pregnant Women with Possible Zika Virus Exposure - United States (Including U.S. Territories), July 2017. *MMWR Morbidity and mortality weekly report*. 2017;66(29):781-93.
51. CDC. Interim Guidance for Zika Virus Testing of Urine — United States, 2016. 2016.
52. Lanciotti RS, Kosoy OL, Laven JJ, Velez JO, Lambert AJ, Johnson AJ, et al. Genetic and serologic properties of Zika virus associated with an epidemic, Yap State, Micronesia, 2007. *Emerg Infect Dis*. 2008;14(8):1232-9.
53. CDC. Genetic and Serologic Properties of Zika Virus Associated with an Epidemic, Yap State, Micronesia, 2007 2008 [Available from: https://wwwnc.cdc.gov/eid/article/14/8/08-0287_article; latest access: 2019/06/02].
54. CDC. New CDC Laboratory Test for Zika Virus Authorized for Emergency Use by FDA 2016 [Available from: <https://www.cdc.gov/media/releases/2016/s0226-laboratory-test-for-zika-virus.html>; latest access: 2019/06/02].
55. Chen LH, Hamer DH. Zika Virus: Rapid Spread in the Western Hemisphere. *Annals of internal medicine*. 2016;164(9):613-5.
56. Chan JF, Choi GK, Yip CC, Cheng VC, Yuen KY. Zika fever and congenital Zika syndrome: An unexpected emerging arboviral disease. *J Infect*. 2016;72(5):507-24.
57. Tian H, Ji X, Yang X, Xie W, Yang K, Chen C, et al. The crystal structure of Zika virus helicase: basis for antiviral drug design. *Protein Cell*. 2016;7(6):450-4.
58. Shiryayev SA, Farhy C, Pinto A, Huang CT, Simonetti N, Elong Ngonzo A, et al. Characterization of the Zika virus two-component NS2B-NS3 protease and structure-assisted identification of allosteric small-molecule antagonists. *Antiviral Res*. 2017;143:218-29.

59. Xu M, Lee EM, Wen Z, Cheng Y, Huang WK, Qian X, et al. Identification of small-molecule inhibitors of Zika virus infection and induced neural cell death via a drug repurposing screen. *Nature medicine*. 2016;22(10):1101-7.
60. Carneiro BM, Batista MN, Braga ACS, Nogueira ML, Rahal P. The green tea molecule EGCG inhibits Zika virus entry. *Virology*. 2016;496:215-8.
61. Estoppey D, Lee CM, Janoschke M, Lee BH, Wan KF, Dong H, et al. The Natural Product Cavinafungin Selectively Interferes with Zika and Dengue Virus Replication by Inhibition of the Host Signal Peptidase. *Cell reports*. 2017;19(3):451-60.
62. Ferreira AC, Zaverucha-do-Valle C, Reis PA, Barbosa-Lima G, Vieira YR, Mattos M, et al. Sofosbuvir protects Zika virus-infected mice from mortality, preventing short- and long-term sequelae. *Sci Rep*. 2017;7(1):9409.
63. Li C, Zhu X, Ji X, Quanquin N, Deng YQ, Tian M, et al. Chloroquine, a FDA-approved Drug, Prevents Zika Virus Infection and its Associated Congenital Microcephaly in Mice. *EBioMedicine*. 2017;24:189-94.
64. Li Z, Brecher M, Deng YQ, Zhang J, Sakamuru S, Liu B, et al. Existing drugs as broad-spectrum and potent inhibitors for Zika virus by targeting NS2B-NS3 interaction. *Cell research*. 2017;27(8):1046-64.
65. Cao RY, Xu YF, Zhang TH, Yang JJ, Yuan Y, Hao P, et al. Pediatric Drug Nitazoxanide: A Potential Choice for Control of Zika. *Open forum infectious diseases*. 2017;4(1):ofx009.
66. Yang S, Xu M, Lee EM, Gorshkov K, Shiryaev SA, He S, et al. Emetine inhibits Zika and Ebola virus infections through two molecular mechanisms: inhibiting viral replication and decreasing viral entry. *Cell discovery*. 2018;4:31.
67. Pascoalino BS, Courtemanche G, Cordeiro MT, Gil LH, Freitas-Junior L. Zika antiviral chemotherapy: identification of drugs and promising starting points for drug discovery from an FDA-approved library. *F1000Research*. 2016;5:2523.
68. Moore CA, Staples JE, Dobyns WB, Pessoa A, Ventura CV, Fonseca EB, et al. Characterizing the Pattern of Anomalies in Congenital Zika Syndrome for Pediatric Clinicians. *JAMA Pediatr*. 2017;171(3):288-95.
69. Levine D. Can Ultrasound Be Used to Reassure Pregnant Women Infected by Zika Virus? *JAMA network open*. 2018;1(8):e186537.
70. Griffiths PD, Bradburn M, Campbell MJ, Cooper CL, Graham R, Jarvis D, et al. Use of MRI in the diagnosis of fetal brain abnormalities in utero (MERIDIAN): a multicentre, prospective cohort study. *Lancet (London, England)*. 2017;389(10068):538-46.
71. van der Linden V, Pessoa A, Dobyns W, Barkovich AJ, Junior HV, Filho EL, et al. Description of 13 Infants Born During October 2015-January 2016 With Congenital Zika Virus Infection Without Microcephaly at Birth - Brazil. *MMWR Morbidity and mortality weekly report*. 2016;65(47):1343-8.
72. Brasil P, Nielsen-Saines K. More pieces to the microcephaly-Zika virus puzzle in Brazil. *Lancet Infect Dis*. 2016;16(12):1307-9.
73. Del Campo M, Feitosa IM, Ribeiro EM, Horovitz DD, Pessoa AL, Franca GV, et al. The phenotypic spectrum of congenital Zika syndrome. *American journal of medical genetics Part A*. 2017;173(4):841-57.
74. Russell LJ, Weaver DD, Bull MJ, Weinbaum M. In utero brain destruction resulting in collapse of the fetal skull, microcephaly, scalp rugae, and neurologic impairment: the fetal brain disruption sequence. *American journal of medical genetics*. 1984;17(2):509-21.
75. de Fatima Vasco Aragao M, van der Linden V, Brainer-Lima AM, Coeli RR, Rocha MA, Sobral da Silva P, et al. Clinical features and neuroimaging (CT and MRI) findings in presumed Zika virus related congenital infection and microcephaly: retrospective case series study. *BMJ (Clinical research ed)*. 2016;353:i1901.
76. Fujita H, Yamamoto M, Ogino T, Kobuchi H, Ohmoto N, Aoyama E, et al. Necrotic and apoptotic cells serve as nuclei for calcification on osteoblastic differentiation of human mesenchymal stem cells in vitro. *Cell biochemistry and function*. 2014;32(1):77-86.

77. Oliveira Melo AS, Malinger G, Ximenes R, Szejnfeld PO, Alves Sampaio S, Bispo de Filippis AM. Zika virus intrauterine infection causes fetal brain abnormality and microcephaly: tip of the iceberg? *Ultrasound in obstetrics & gynecology : the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*. 2016;47(1):6-7.
78. Guillemette-Artur P, Besnard M, Eyrolle-Guignot D, Jouannic JM, Garel C. Prenatal brain MRI of fetuses with Zika virus infection. *Pediatric radiology*. 2016;46(7):1032-9.
79. Sarno M, Aquino M, Pimentel K, Cabral R, Costa G, Bastos F, et al. Progressive lesions of central nervous system in microcephalic fetuses with suspected congenital Zika virus syndrome. *Ultrasound in obstetrics & gynecology : the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*. 2017;50(6):717-22.
80. Alves LV, Mello MJG, Bezerra PG, Alves JGB. Congenital Zika Syndrome and Infantile Spasms: Case Series Study. *Journal of child neurology*. 2018;33(10):664-6.
81. Miranda-Filho Dde B, Martelli CM, Ximenes RA, Araujo TV, Rocha MA, Ramos RC, et al. Initial Description of the Presumed Congenital Zika Syndrome. *American journal of public health*. 2016;106(4):598-600.
82. Franca GV, Schuler-Faccini L, Oliveira WK, Henriques CM, Carmo EH, Pedi VD, et al. Congenital Zika virus syndrome in Brazil: a case series of the first 1501 livebirths with complete investigation. *Lancet (London, England)*. 2016;388(10047):891-7.
83. Martines RB, Bhatnagar J, de Oliveira Ramos AM, Davi HP, Iglezias SD, Kanamura CT, et al. Pathology of congenital Zika syndrome in Brazil: a case series. *Lancet (London, England)*. 2016;388(10047):898-904.
84. van der Linden V, Filho EL, Lins OG, van der Linden A, Aragao Mde F, Brainer-Lima AM, et al. Congenital Zika syndrome with arthrogryposis: retrospective case series study. *BMJ (Clinical research ed)*. 2016;354:i3899.
85. Tsui I, Moreira MEL, Rossetto JD, Vasconcelos Z, Gaw SL, Neves LM, et al. Eye Findings in Infants With Suspected or Confirmed Antenatal Zika Virus Exposure. *Pediatrics*. 2018;142(4).
86. de Paula Freitas B, de Oliveira Dias JR, Prazeres J, Sacramento GA, Ko AI, Maia M, et al. Ocular Findings in Infants With Microcephaly Associated With Presumed Zika Virus Congenital Infection in Salvador, Brazil. *JAMA ophthalmology*. 2016;134(5):529-35.
87. Moshfeghi DM, de Miranda HA, 2nd, Costa MC. Zika Virus, Microcephaly, and Ocular Findings. *JAMA ophthalmology*. 2016;134(8):945.
88. de Paula Freitas B, Ko AI, Khouri R, Mayoral M, Henriques DF, Maia M, et al. Glaucoma and Congenital Zika Syndrome. *Ophthalmology*. 2017;124(3):407-8.
89. Zin AA, Tsui I, Rossetto J, Vasconcelos Z, Adachi K, Valderramos S, et al. Screening Criteria for Ophthalmic Manifestations of Congenital Zika Virus Infection. *JAMA Pediatr*. 2017;171(9):847-54.
90. Ventura CV, Maia M, Travassos SB, Martins TT, Patriota F, Nunes ME, et al. Risk Factors Associated With the Ophthalmoscopic Findings Identified in Infants With Presumed Zika Virus Congenital Infection. *JAMA ophthalmology*. 2016;134(8):912-8.
91. Leal MC, Muniz LF, Ferreira TS, Santos CM, Almeida LC, Van Der Linden V, et al. Hearing Loss in Infants with Microcephaly and Evidence of Congenital Zika Virus Infection - Brazil, November 2015-May 2016. *MMWR Morbidity and mortality weekly report*. 2016;65(34):917-9.
92. Cavalcanti DD, Alves LV, Furtado GJ, Santos CC, Feitosa FG, Ribeiro MC, et al. Echocardiographic findings in infants with presumed congenital Zika syndrome: Retrospective case series study. *PLoS One*. 2017;12(4):e0175065.
93. Orofino DHG, Passos SRL, de Oliveira RVC, Farias CVB, Leite M, Pone SM, et al. Cardiac findings in infants with in utero exposure to Zika virus- a cross sectional study. *PLoS Negl Trop Dis*. 2018;12(3):e0006362.
94. Parmar H, Ibrahim M. Pediatric intracranial infections. *Neuroimaging clinics of North America*. 2012;22(4):707-25.

95. Picone O, Simon I, Benachi A, Brunelle F, Sonigo P. Comparison between ultrasound and magnetic resonance imaging in assessment of fetal cytomegalovirus infection. *Prenatal diagnosis*. 2008;28(8):753-8.
96. Adebajo T, Godfred-Cato S, Viens L, Fischer M, Staples JE, Kuhnert-Tallman W, et al. Update: Interim Guidance for the Diagnosis, Evaluation, and Management of Infants with Possible Congenital Zika Virus Infection - United States, October 2017. *MMWR Morbidity and mortality weekly report*. 2017;66(41):1089-99.
97. Panchaud A, Stojanov M, Ammerdorffer A, Vouga M, Baud D. Emerging Role of Zika Virus in Adverse Fetal and Neonatal Outcomes. *Clin Microbiol Rev*. 2016;29(3):659-94.
98. Molnar Z, Kennedy S. Neurodevelopmental disorders: Risks of Zika virus during the first trimester of pregnancy. *Nat Rev Neurol*. 2016;12(6):315-6.
99. Carvalho FH, Cordeiro KM, Peixoto AB, Tonni G, Moron AF, Feitosa FE, et al. Associated ultrasonographic findings in fetuses with microcephaly because of suspected Zika virus (ZIKV) infection during pregnancy. *Prenatal diagnosis*. 2016;36(9):882-7.
100. Sarno M, Sacramento GA, Khouri R, do Rosario 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.
101. Ashwal S, Michelson D, Plawner L, Dobyns WB. Practice parameter: Evaluation of the child with microcephaly (an evidence-based review): report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology and the Practice Committee of the Child Neurology Society. *Neurology*. 2009;73(11):887-97.
102. Bhatnagar J, Rabeneck DB, Martines RB, Reagan-Steiner S, Ermias Y, Estetter LB, et al. Zika Virus RNA Replication and Persistence in Brain and Placental Tissue. *Emerg Infect Dis*. 2017;23(3):405-14.
103. Moura da Silva AA, Ganz JS, Sousa PD, Doriqui MJ, Ribeiro MR, Branco MD, et al. Early Growth and Neurologic Outcomes of Infants with Probable Congenital Zika Virus Syndrome. *Emerg Infect Dis*. 2016;22(11):1953-6.
104. Microcephaly in Infants, Pernambuco State, Brazil, 2015. *Emerg Infect Dis*. 2016;22(6):1090-3.
105. Schuler-Faccini L, Ribeiro EM, Feitosa IM, Horovitz DD, Cavalcanti DP, Pessoa A, et al. Possible Association Between Zika Virus Infection and Microcephaly - Brazil, 2015. *MMWR Morbidity and mortality weekly report*. 2016;65(3):59-62.
106. Houwen S, Visser L, van der Putten A, Vlas Kamp C. The interrelationships between motor, cognitive, and language development in children with and without intellectual and developmental disabilities. *Research in developmental disabilities*. 2016;53-54:19-31.
107. Carvalho M, Miranda-Filho DB, van der Linden V, Sobral PF, Ramos RCF, Rocha MAW, et al. Sleep EEG patterns in infants with congenital Zika virus syndrome. *Clin Neurophysiol*. 2017;128(1):204-14.
108. Morano S, Ruiz S, Hwang J, Wertalik JL, Moeller J, Karal MA, et al. Meta-analysis of single-case treatment effects on self-injurious behavior for individuals with autism and intellectual disabilities. *Autism & Developmental Language Impairments*. 2017;2:2396941516688399.
109. Tebas P, Roberts CC, Muthumani K, Reuschel EL, Kudchodkar SB, Zaidi FI, et al. Safety and Immunogenicity of an Anti-Zika Virus DNA Vaccine - Preliminary Report. *The New England journal of medicine*. 2017.
110. Modjarrad K, Lin L, George SL, Stephenson KE, Eckels KH, De La Barrera RA, et al. Preliminary aggregate safety and immunogenicity results from three trials of a purified inactivated Zika virus vaccine candidate: phase 1, randomised, double-blind, placebo-controlled clinical trials. *Lancet (London, England)*. 2018;391(10120):563-71.
111. Gaudinski MR, Houser KV, Morabito KM, Hu Z, Yamshchikov G, Rothwell RS, et al. Safety, tolerability, and immunogenicity of two Zika virus DNA vaccine candidates in healthy adults: randomised, open-label, phase 1 clinical trials. *Lancet (London, England)*. 2018;391(10120):552-62.

112. WHO. Zika virus fact sheet [updated 20 July 2018. Available from: <https://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/zika-virus>; latest access: 2019/06/02].
113. CDC. Prevent Mosquito Bites [updated August 24, 2018. Available from: <https://www.cdc.gov/zika/prevention/prevent-mosquito-bites.html>; latest access: 2019/06/02].
114. Buchman A, Gamez S, Li M, Antoshechkin I, Li HH, Wang HW, et al. Engineered resistance to Zika virus in transgenic *Aedes aegypti* expressing a polycistronic cluster of synthetic small RNAs. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2019;116(9):3656-61.
115. CDC. Sexual Transmission & Prevention [updated February 28, 2019. Available from: <https://www.cdc.gov/zika/prevention/sexual-transmission-prevention.html>; latest access: 2019/06/02].
116. CDC. Zika and Pregnancy: Reproductive Planning [updated August 22, 2018. Available from: <https://www.cdc.gov/pregnancy/zika/testing-follow-up/reproductive-planning.html>; latest access: 2019/06/02].
117. Tepper NK, Goldberg HI, Bernal MI, Rivera B, Frey MT, Malave C, et al. Estimating Contraceptive Needs and Increasing Access to Contraception in Response to the Zika Virus Disease Outbreak--Puerto Rico, 2016. *MMWR Morbidity and mortality weekly report*. 2016;65(12):311-4.
118. WHO. Information for travellers visiting Zika affected countries [Available from: <https://www.who.int/csr/disease/zika/information-for-travelers/en/>; latest access: 2019/06/02].
119. CDC. Zika travel guidance for pregnant women to not travel to any area with Zika risk [updated March 10, 2017 Available from: <https://www.cdc.gov/media/releases/2017/s0310-zika-travel-guidance.html>; latest access: 2019/06/02].
120. Administration FDA. Revised Recommendations for Reducing the Risk of Zika Virus Transmission by Blood and Blood Components [Available from: <https://www.fda.gov/downloads/BiologicsBloodVaccines/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/Blood/UCM518213.pdf>; latest access: 2019/06/02].
121. FDA. Recommendations to reduce the risk for Zika virus blood transmission in the United States 2016 [Available from: <https://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm486359.htm>; latest access: 2019/06/02].
122. Olson CK, Iwamoto M, Perkins KM, Polen KN, Hageman J, Meaney-Delman D, et al. Preventing Transmission of Zika Virus in Labor and Delivery Settings Through Implementation of Standard Precautions - United States, 2016. *MMWR Morbidity and mortality weekly report*. 2016;65(11):290-2.
123. CDC. Zika virus: protect yourself and others [updated March 14, 2019. Available from: <https://www.cdc.gov/zika/prevention/protect-yourself-and-others.html>; latest access: 2019/06/02].
124. Nielsen-Saines Karin. Congenital Zika virus infection: Clinical features, evaluation, and management of the neonate. Post TW, ed. UpToDate. Waltham, MA: UpToDate Inc. <https://www.uptodate.com>; latest access: 2019/06/02.
125. Desiree LaBeaud A. Zika virus infection: An overview. Post TW, ed. UpToDate. Waltham, MA: UpToDate Inc. <https://www.uptodate.com>; latest access: 2019/06/02.

XII. Anexos

Fig. 1: Recomendações atuais para teste e interpretação de resultados para mulheres sintomáticas possivelmente expostas ao vírus Zika [adaptado de (50)]; TAN: Teste de Ácidos Nucleicos

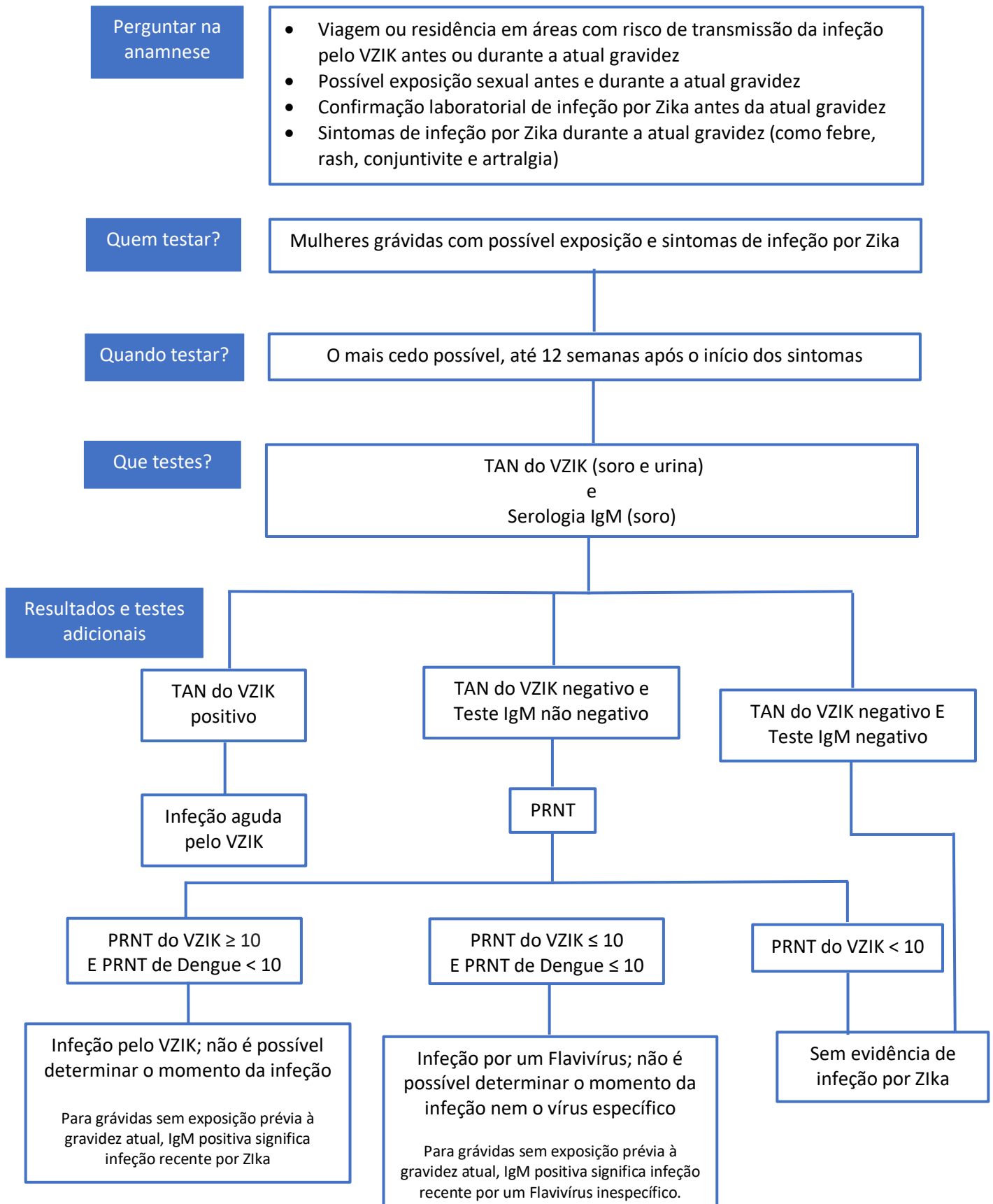


Fig. 2: Recomendações atuais para teste e interpretação de resultados para mulheres assintomáticas possivelmente expostas ao vírus Zika [adaptado de (50)]

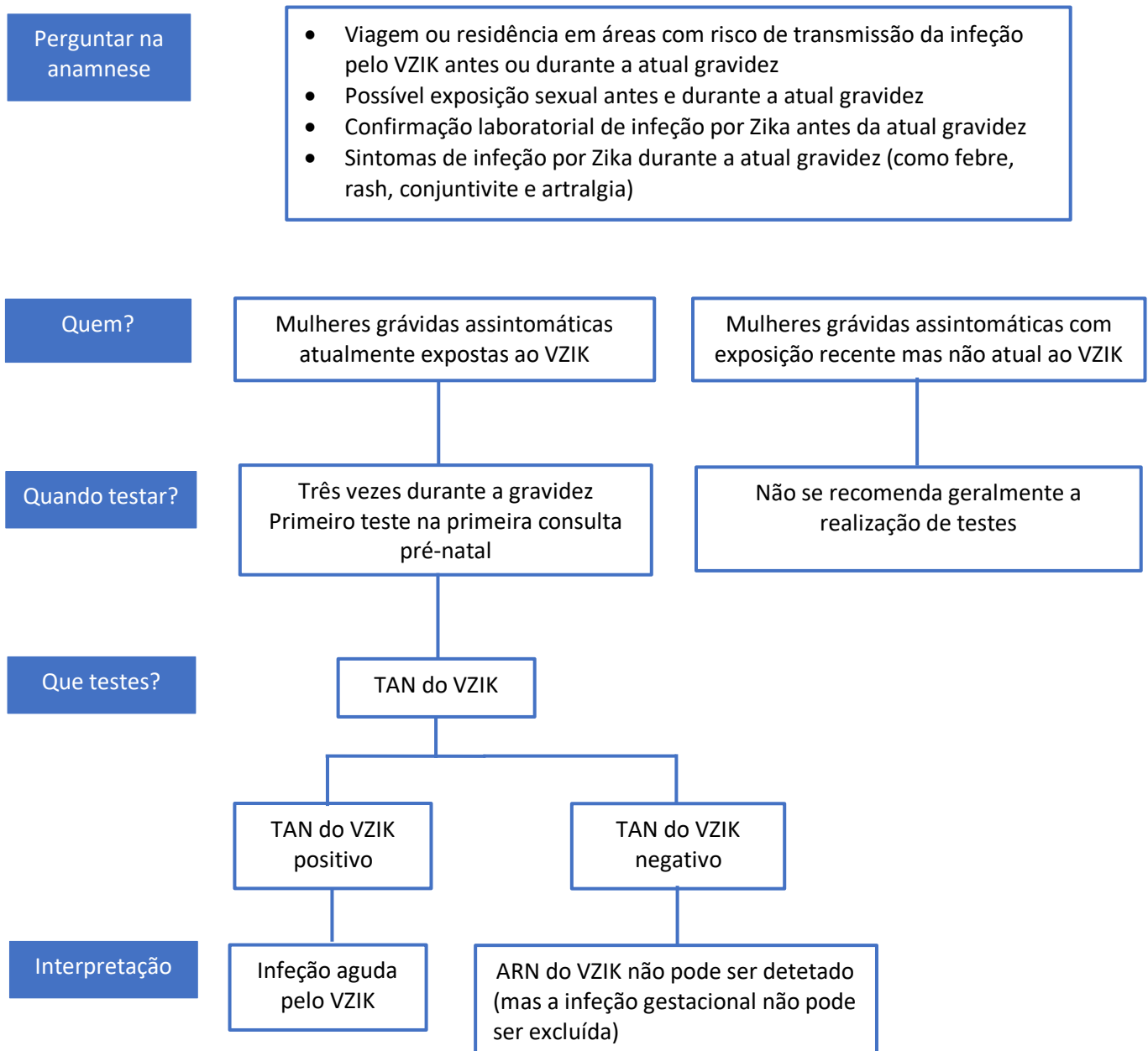


Fig. 3: Avaliação inicial e seguimento da criança cuja mãe possui possível exposição ao VZIK durante a gravidez [adaptado de (96) e (124)]

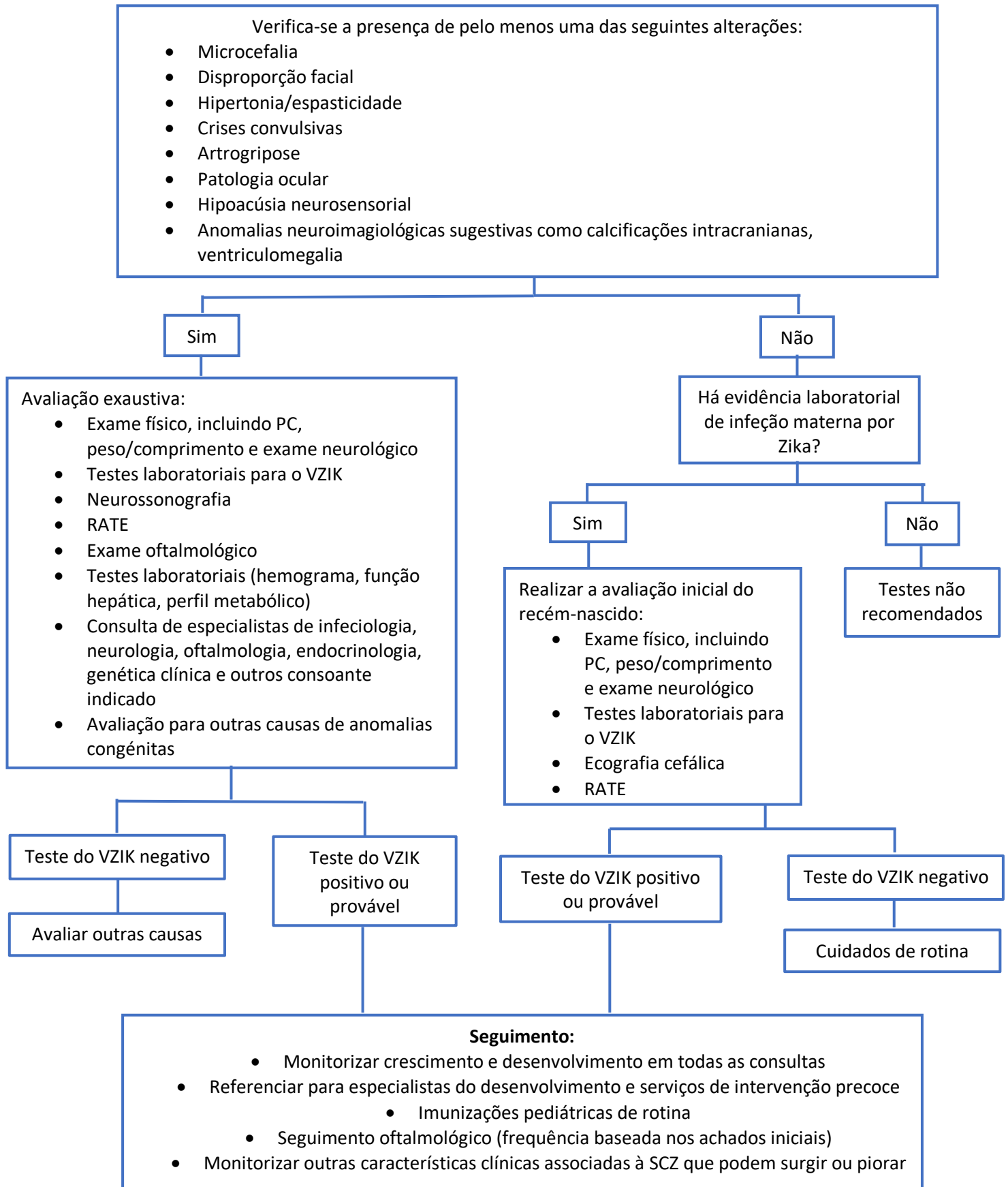


Tabela I: Características e testes diagnósticos dos diagnósticos diferenciais da infecção por Zika
[adaptado de (125)]

Patologia	Características	Testes diagnósticos
Dengue	- Transmissão por mosquitos <i>Aedes</i> - Apresenta-se com febre alta, cefaleias, vômitos, mialgia severa, artralgia e exantema transitório - Pode estar associada a hemorragia - Tipicamente não associada a conjuntivite	- Serologia ou rRT-PCR
Chikungunya	- Transmissão por mosquitos <i>Aedes</i> - Febre alta e dor articular intensa nas mãos, pés, joelhos e dorso - Em 40 a 75% dos casos há exantema macular ou maculopapular - Pode ser incapacitante - Tipicamente não associada a conjuntivite	- Serologia ou rRT-PCR
Leptospirose	- Caracterizada por febre, mialgia, efusões conjuntivais e cefaleias - Sintomas menos comuns incluem tosse, náuseas, vômitos, diarreia, dor abdominal e artralgia - Pode distinguir-se de Zika pela presença de icterícia	- Serologia
Malária	- Caracterizada por febre, astenia, náuseas, vômitos, dor abdominal, diarreia, mialgia e anemia.	- Visualização dos parasitas no esfregaço de sangue periférico
Rubéola	- As manifestações incluem: • Febre de baixo grau • Coriza • Exantema macular que se inicia na face e se estende para o tronco - Artrite e linfadenopatia podem estar presentes	- Serologia
Infeção por Parvovírus B19	- Possível apresentação com artrite simétrica aguda ou artralgia - Envolve frequentemente as pequenas articulações (mãos, pulsos, joelhos, pés) - Possível presença ou ausência de exantema	- Serologia
Rickettsiose Africana	- Caracterizada por cefaleias, febre, mialgia, exantema e escaras solitárias ou múltiplas com linfadenopatia regional - Verificada entre viajantes regressados de África e das Caraíbas	- Serologia
Febre Recorrente	- Caracterizada por febre, cefaleias, rigidez nuchal, artralgia, mialgia e náuseas	- Visualização direta do agente em esfregaço de sangue periférico ou em amostras tecidulares - rRT-PCR

Infeção por Streptococcus do grupo A	- As manifestações clínicas incluem febre, mialgia, celulite, fascíte, faringite e choque.	- Culturas sanguíneas ou tecidulares - Testes rápidos de detecção de antígenos
Infeções por enterovírus, adenovírus ou alfavírus	- Podem causar artrite	- Detecção específica de anticorpos
Sarampo	- As manifestações clínicas incluem febre, tosse, coriza, conjuntivite e linfadenite. - As manchas de Koplik podem preceder o exantema generalizado	- Serologia

Tabela II: Diagnósticos diferenciais de microcefalia [adaptado de (124)]

Microcefalia isolada
Autossômica recessiva (tipos 1 a 6)
Autossômica dominante
Microcefalia ligada ao X
Anormalidades e síndromes cromossômicas
Trissomias (21,18,13)
Deleção 1p36 monossômica
Síndrome Seckel
Síndrome Smith-Lemli-Opitz
Síndrome Williams-Beuren (deleção 7q11.23)
Síndrome Cornelia de Lange
Síndrome Miller-Dieker (deleção 17q11.23)
Síndrome Wolf-Hirschhorn (deleção 4p)
Síndrome Cri-du-chat (deleção 5p15.2)
Síndrome Mowat-Wilson
Síndrome Rubinstein-Taybi
Síndrome Aicardi-Goutières
Síndrome Cockayne
Síndrome Bloom
Síndrome Angelman
Anomalias neuroanatômicas associadas
Anencefalia
Hidranencefalia
Encefalocelo
Holoprosencefalia
Aprosencefalia
Lisencefalia
Esquizencefalia
Polimicrogria
Macrogria
FBDS
Causas metabólicas
Diabetes Mellitus materna
Fenilcetonúria materna não tratada
Fenilcetonúria
Acidúria metilmalônica
Citrulinemia
Lipofuscinose ceróide neuronal
Causas ambientais
Infeção congênita (CMV, Vírus Herpes Simplex, Rubéola, Varicela, Toxoplasmose, HIV, Sífilis, enterovírus, vírus Zika)
Meningite
Exposição intrauterina a fármacos e drogas (álcool, tabaco, marijuana, cocaína, opióides, agentes antineoplásicos, antiepiléticos, radiação, tolueno)
Hipoglicemia
Hipotireoidismo, Hipopituitarismo ou Hipoadrenalismo perinatal
Anóxia/isquemia