



**UNIVERSIDADE FEDERAL DE CAMPINA GRANDE
CENTRO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E DA SAÚDE
UNIDADE ACADÊMICA DE CIÊNCIAS MÉDICAS**

**A SÍNDROME CONGÊNITA DO ZIKA VÍRUS E OS ASPECTOS
NEUROLÓGICOS QUE A CARACTERIZAM: REVISÃO SISTEMÁTICA**

**MATEUS CAVALCANTI SOUZA BRAZ
NATASHA DANIELLI LINS MOURA GUIMARÃES**

**Campina Grande - PB
2018**

**MATEUS CAVALCANTI SOUZA BRAZ
NATASHA DANIELLI LINS MOURA GUIMARÃES**

**A SÍNDROME CONGÊNITA DO ZIKA VÍRUS E OS ASPECTOS
NEUROLÓGICOS QUE A CARACTERIZAM: REVISÃO SISTEMÁTICA**

Trabalho de Conclusão de Curso
apresentado para obtenção do grau de
médico(a) no Curso de Medicina do
Centro de Ciências Biológicas e da Saúde
da Universidade Federal de Campina
Grande.

Orientador: Profa. Dra. ADRIANA FARRANT BRAZ

Campina Grande

Ficha Catalográfica elaborada pela Biblioteca Setorial do HUAC - UFCG

B827s

Braz, Mateus Cavalcanti Souza.

A síndrome congênita do Zica vírus e os aspectos neurológicos que a caracterizam: revisão sistemática / Mateus Cavalcanti Souza Braz, Natasha Danielli Lins Moura Guimarães – Campina Grande, 2018.

58f.; tab.

Monografia (Graduação em Medicina) - Universidade Federal de Campina Grande, Centro de Ciências Biológicas e da Saúde, Unidade Acadêmica de Ciências Médicas, Curso de Medicina, Campina Grande, 2018.

Orientadora: Adriana Farrant Braz, Dra.

1.Infecção pelo Zica vírus. 2.Malformações do sistema nervoso. 3.Anormalidades congênicas. I.Guimarães, Natasha Danielli Lins Moura. II.Título.



ANEXO VI

Ata da Defesa do Trabalho de Conclusão de Curso (TCC)

Às 14 horas do dia 20/09/2018, nas dependências do Hospital Universitário Alcides Carneiro, da Universidade Federal de Campina Grande, Paraíba, realizou-se a defesa do TCC intitulado:

A síndrome congênita do zika vírus e os aspectos
neurológicos que a caracterizam: revisão sistemática.

de autoria do(s) aluno(s):

Mateus Cavalcanti Souza Braz

Natasha Danielle Lins Moura Guimarães

sendo orientados por:

Profa. Dra. Adriana Ferrant Braz - UFCC.

E Co orientador:

Estiveram presentes, os seguintes componentes da Banca Examinadora:

Profa. Dr. Adriano Azevedo de Mello - UFCC.

Profa. Me. Paulo de Freitas Monteiro - UFCC.

Iniciados os trabalhos, o Presidente da Banca Examinadora, Professor(a) Orientador(a) sorteou o aluno:

① Mateus Cavalcanti Souza Braz ② Natasha Danielle Lins Moura Guimarães
passando a palavra ao mesmo para iniciar a apresentação, que teve 30 minutos para fazê-lo. A apresentação durou 30 minutos, após a qual foi iniciada a discussão e arguição pela Banca Examinadora. A seguir, os discentes retiraram-se da sala para que fosse atribuída a nota. Como resultado, a Banca resolveu aprovar o trabalho, conferindo a nota final de 9,3. Não havendo mais nada a tratar, deu-se por encerrada a sessão e lavrada a presente ata que vai assinada por quem de direito.

Campina Grande, 20/09/2018.

Orientador

Titular 1

Titular 2

Suplente

Adriana Ferrant Braz
Adriano Azevedo de Mello
Paulo de Freitas Monteiro

2018

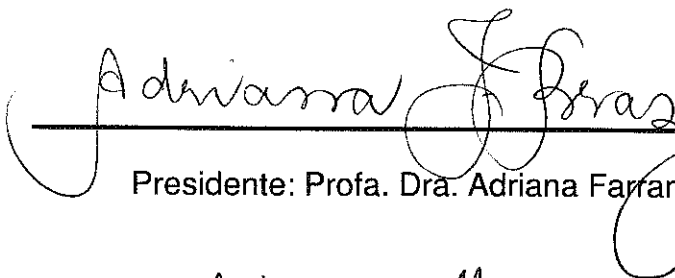
**MATEUS CAVALCANTI SOUZA BRAZ
NATASHA DANIELLI LINS MOURA GUIMARÃES**

**A SÍNDROME CONGÊNITA DO ZIKA VÍRUS E OS ASPECTOS
NEUROLÓGICOS QUE A CARACTERIZAM: REVISÃO SISTEMÁTICA**

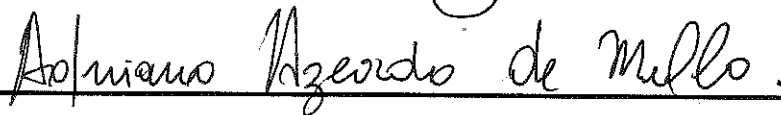
Trabalho de Conclusão de Curso
apresentado a Universidade Federal de
Campina Grande para obtenção do grau
de médico no Curso de Medicina do
Centro de Ciências Biológicas e da
Saúde, para banca examinadora formada
por:

Data de Aprovação:

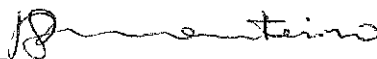
20, 09, 18



Presidente: Profa. Dra. Adriana Farrant Braz – Orientadora, UFCG



Membro: Prof. Dr. Adriano Azevedo de Mello – UFCG



Membro: Prof^a. Me. Paulo de Freitas Monteiro – UFCG

Dedicamos este trabalho a Deus, por nos dar sabedoria em mais uma vitória em nossas vidas.

Às nossas famílias que nos apoiaram do início ao fim para que esse dia chegasse.

À nossa orientadora, Dra. Adriana Farrant Braz, por estar conosco e dedicar seu precioso tempo para nos ajudar neste trabalho.

AGRADECIMENTOS

A Deus pela inspiração e força para lutar pelos nossos sonhos.

Aos nossos pais pelo apoio incondicional e atemporal.

À nossa ilustre professora, doutora Adriana Farrant Braz, pela paciência, dedicação, competência e amizade, que nos permitiu trabalhar com confiança sempre.

RESUMO

Introdução. O vírus Zika (ZIKV) é conhecido desde 1947, quando foi isolado a partir de um macaco em estado febril. Apenas em 1954 houve conhecimento da primeira infecção humana. No Brasil, a primeira detecção autóctone foi relatada em 2015, onde os doentes manifestaram uma doença benigna caracterizada por febre leve, erupção cutânea macopapular, dor de cabeça, conjuntivite, artralgia e edema. Pela coincidência espaço-temporal do primeiro relato de transmissão autóctone no país e a confirmação da linhagem asiática do vírus circulante, foi suscitada sua entrada no país pela copa do mundo de futebol em 2014 ou durante campeonato mundial de corrida. Em 2015, a partir do mês de outubro, observou-se uma incidência de microcefalia (perímetro cefálico abaixo de -2 desvios-padrão da média para a idade e sexo) excepcionalmente alta em recém-nascidos. A maioria das mulheres que tiveram essas crianças apresentaram sintomas compatíveis com ZIKV durante os primeiros meses de gravidez, sugerindo a possibilidade de transmissão vertical. Em fevereiro de 2016, houve um aumento dos relatos de microcefalia em mais de vinte vezes em relação à média histórica dos últimos cinco anos e 120 mortes suspeitas por microcefalia relacionadas à ZIKV. **Objetivos.** Elaborar revisão sistemática sobre o perfil epidemiológico das anormalidades neurológicas que a síndrome congênita do Zika vírus causa nos recém-nascidos; Identificar em qual semestre da gestação que houve infecção há maior desenvolvimento da síndrome congênita; Estratificar sequelas em gravidade e prognósticos; Analisar perfil sintomático das mães durante a gestação; Identificar proporção de recém-nascidos com perímetro cefálico normal que apresentem manifestações neurológicas. **Metodologia.** Revisão sistemática de 19 estudos selecionados a partir de levantamento bibliográfico sobre a síndrome congênita do Zika vírus e suas manifestações neurológicas nos bancos de dados eletrônicos *MEDLINE/PubMED*, *Web Of Science*, *Scopus* no período de janeiro de 2008 a janeiro de 2018. Foram selecionados a partir de termos em conjunto com os descritores: “*Zika virus infection*”, “*nervous system malformations*” e “*congenital abnormalities*”. **Resultados.** Os casos descartados para infecção pelo Zika vírus apresentam menores taxas de mortalidade do que os casos definitivos ou prováveis. Em 39,7% das

gestações, as mães eram assintomáticas. Os defeitos congênitos foram relatados em uma proporção maior de fetos ou bebês cujas mães foram infectadas durante o primeiro trimestre da gravidez (58,2%). A microcefalia, ao nascimento, representou 45,8% dos casos. A microcefalia pós-nascimento representou 35,3% e estava ausente em 18,9% dos fetos/bebês estudados. Os principais achados nos exames de neuroimagem foram: ventriculomegalia (80,3%), calcificações parenquimatosas (91,5%), malformações do desenvolvimento cortical (77,2%), hipoplasia do tronco cerebral ou cerebelo (31,6%) e hipoplasia do corpo caloso (24,5%). **Conclusão.** Os achados combinados de exames clínicos, laboratoriais e de imagem forneceram um quadro mais completo dos danos severos e anormalidades de desenvolvimento causados pela infecção do ZIKV. Precisamos ter uma maior atenção quanto às mulheres infectadas pelo ZIKV, principalmente no primeiro trimestre da gestação, haja visto o altíssimo número de transmissões verticais causadoras de malformações nos fetos. Devido a esse grave impacto na sociedade, é fundamental que haja prevenção. Caso aconteça a transmissão, é necessário um diagnóstico precoce, tendo em vista que essa enfermidade traz graves sequelas físicas e sociais.

Palavras-chave: infecção pelo Zika vírus, malformações do sistema nervoso, anormalidades congênitas.

LISTA DE TABELAS

TABELA 1 - CLASSIFICAÇÃO DOS ARTIGOS CONFORME QUALIDADE DO ESTUDO.....	30
TABELA 2 - FREQUÊNCIA DOS ARTIGOS SEGUNDO O LOCAL DE ORIGEM DO ESTUDO.....	30
TABELA 3 - CLASSIFICAÇÃO DOS ARTIGOS CONFORME O TIPO DE ESTUDO.....	31
TABELA 4 - FREQUÊNCIA DOS ARTIGOS DE ACORDO COM O PERIÓDICO DE PUBLICAÇÃO.....	31
TABELA 5 - EVOLUÇÃO DAS GRAVIDEZES.....	32
TABELA 6 - SINTOMATOLOGIA E TEMPORALIDADE.....	34
TABELA 7 - AVALIAÇÃO DA EXPOSIÇÃO MATERNA.....	35
TABELA 8 - AVALIAÇÃO DA EXPOSIÇÃO FETAL.....	36
TABELA 9 - AVALIAÇÃO DA PRESENÇA DE MICROCEFALIA EM RECÉM-NASCIDOS OU FETOS DE PACIENTES COM INFECÇÃO PELO ZIKA VÍRUS CONFIRMADA OU PROVÁVEL.....	37
TABELA 10 - PRINCIPAIS ACHADOS NEUROLÓGICOS EM EXAMES DE IMAGEM.....	44

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

BIREME Biblioteca Regional de Medicina

BVS Biblioteca Virtual em Saúde

CAPES Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior

CDC Centro de Controle e Prevenção de Doenças

DENV Vírus da dengue

HIV Vírus da Imunodeficiência Humana

IgM Imunoglobulina M

IgG Imunoglobulina G

LCR Líquido cefalorraquidiano

MEDLINE Medical Literature Analysis and Retrieval System Online

MeSH Medical Subjects Headings

OMS Organização Mundial de Saúde

PRNT Plaque reduction neutralization tests

RT-PCR Reação em Cadeia da Polimerase de Transcriptase Reversa

TORCH Toxoplasmose, Outras, Rubéola, Citomegalovírus, Herpes

UFCG Universidade Federal de Campina Grande

ZIKV Vírus Zika

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO.....	12
2. JUSTIFICATIVA.....	15
3. OBJETIVOS.....	16
4. FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA.....	17
4.1 SÍNDROME CONGÊNITA DO ZIKA VÍRUS: A DESCOBERTA.....	17
4.2 TROPISMO PELO SISTEMA NERVOSO	18
4.3 MICROCEFALIA.....	19
4.4 IMPORTÂNCIA DA MEDIÇÃO DA CIRCUNFERÊNCIA DA CABEÇA.....	19
4.5 MICROCEFALIA PRIMÁRIA: DIAGNÓSTICO.....	20
4.6 DIAGNÓSTICO LABORATORIAL.....	20
5. METODOLOGIA.....	21
5.1 DESENHO DE ESTUDO.....	21
5.2 OBJETO DE ESTUDO.....	21
5.3 RECUPERAÇÃO DE ARTIGOS.....	21
5.4 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO.....	21
5.5 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO.....	22
5.6 ESTRATÉGIA PARA PESQUISA NOS BANCOS DE DADOS	22
5.7 ETAPAS PARA RELAÇÃO DE DADOS.....	22
5.8 PROCESSO DE COLETA DE DADOS.....	23
5.9 AVALIAÇÃO DOS ESTUDOS SEGUNDO AS VARIÁVEIS.....	23
6. RESULTADOS.....	25

6.1	BUSCA	E	ANÁLISE	DE	
	DADOS.....				25
6.2	INCLUSÃO DE ARTIGOS.....				25
6.3	ANÁLISE		QUALITATIVA	DE	
	ESTUDOS.....				29
6.4	A		ORIGEM	DOS	
	ESTUDOS.....				30
6.5	O		TIPO	DE	
	ESTUDO.....				30
6.6	O		PERIÓDICO	DAS	
	PUBLICAÇÕES.....				31
6.7	QUANTIDADE DE PACIENTES ENVOLVIDOS NOS ESTUDOS...				32
6.8	EVOLUÇÃO DAS GRAVIDEZES.....				32
6.9	SINTOMATOLOGIA			E	
	TEMPORALIDADE.....				33
6.10	AVALIAÇÃO		DE	EXPOSIÇÃO	
	MATERNA.....				35
6.11	AVALIAÇÃO		DA	EXPOSIÇÃO	
	FETAL.....				36
6.12	MICROCEFALIA.....				37
6.13	ACHADOS NEUROLÓGICOS.....				42
7.	DISCUSSÃO.....				45
7.1	RESULTADOS			DAS	
	GRAVIDEZES.....				45
7.2	TEMPORALIDADE.....				46
7.3	PLAUSIBILIDADE BIOLÓGICA.....				48
7.4	FORÇA DE ASSOCIAÇÃO.....				49
8.	CONCLUSÃO.....				50
9.	REFERÊNCIAS				
	BIBLIOGRÁFICAS.....				51
	APÊNDICE A.....				58

1. INTRODUÇÃO

O vírus Zika (ZIKV) foi isolado pela primeira vez em 1947, oriundo de um macaco Rhesus em estado febril, na floresta Zika, nas margens do lago Victoria, Uganda. (DICK et al., 1952). Segundo Macnamara (1954), o vírus não estava relacionado a uma infecção humana até 1954, quando o ZIKV foi detectado em três pacientes durante um surto de icterícia no Leste da Nigéria. Além disso, à época, encontrou-se ligação entre o vetor de transmissão do vírus Zika, que foi isolado dos mosquitos *Aedes africanus*, na África, e *Aedes aegypti*, no Sudeste Asiático (HADDOW et al., 1964; MARCHETTE et al., 1969).

No Brasil, a primeira transmissão autóctone foi confirmada no ano de 2015 na cidade de Natal, Rio Grande do Norte (BRASIL, 2015). Os doentes manifestaram uma doença benigna caracterizada por febre leve, erupção cutânea maculopapular, dor de cabeça, conjuntivite, artralgia e edema, semelhante aos sintomas causados pelo vírus da Dengue (DENV), o qual a cidade de Natal é endêmica para esses surtos. No entanto, eram negativos para DENV (ZANLUCA et al., 2015).

A partir disso, as pesquisas estiveram voltadas para a infecção pelo Zika Vírus através do método de reação em cadeia da polimerase de transcriptase reversa (RT-PCR) dos soros dos pacientes que revelou a primeira infecção autóctone do país. Logo cogitou-se a possibilidade do ZIKV ter entrado no país durante a Copa do Mundo de Futebol de 2014, porém nenhum país endêmico para infecção por ZIKV estava competindo, portanto, foi especulada como mais provável a entrada do vírus no país durante o Campeonato Mundial de corrida, o *Va'a World Sprint*, onde participaram concorrentes de países com surtos de ZIKV, ou seja, Polinésia Francesa, Nova Caledônia, Ilhas Cook e Ilha de Páscoa (MUSSO et al., 2015). A associação se deu pela coincidência espaçotemporal do primeiro relato de transmissão autóctone no país e a confirmação da linhagem asiática do vírus circulante.

Juntamente à essa coincidência, no começo de 2015 vários pacientes com sintomas típicos da dengue, como febre leve, erupção cutânea,

conjuntivite e artralgia mas sorologia negativa para dengue, chamaram a atenção de especialistas em doenças infecciosas na região Nordeste do Brasil porque foram relatadas concomitantemente altas taxas de apresentações graves, incluindo complicações neurológicas (síndrome de Guillain Barré, meningoencefalite) (IOOS et al., 2014, OEHLER et al., 2014).

Ainda em 2015, a partir do mês de outubro, observou-se uma incidência de microcefalia (perímetro cefálico abaixo de -2 desvios-padrão da média para a idade e sexo) excepcionalmente alta em recém-nascidos. A maioria das mulheres que tiveram essas crianças apresentaram sintomas compatíveis com ZIKV durante os primeiros meses de gravidez, suscitando a possibilidade de transmissão vertical. Em fevereiro de 2016, foram relatados mais de 5.600 casos suspeitos de microcefalia em recém-nascidos, representando um aumento de mais de vinte vezes em relação à média histórica dos últimos cinco anos, e 120 mortes suspeitas por microcefalia relacionadas à ZIKV (EBC, 2016). Seguindo-se as investigações, o RNA ZIKV foi detectado em amostras de líquido amniótico de duas gestantes que apresentaram sintomas de doença ZIKV durante a gestação e cujos fetos foram diagnosticados com microcefalia (CALVET et al., 2016, MELO et al., 2016). Para reforçar a tese que correlaciona a infecção congênita por Zika Vírus às manifestações clínicas em um primeiro momento, detectou-se RNA e a proteína viral nos cérebros e tecidos placentários do recém nascidos e fetos, o que evidencia a ligação entre a infecção por ZIKV nas mães e a microcefalia em recém-nascidos (MARTINES et al., 2016, MLAKAR et al., 2016).

Besnard et al. (2014) apontam ainda mais uma forma de transmissão do vírus, além do mosquito e placenta, que é a perinatal. Em seu estudo encontram-se evidências de que a mãe infectada com o vírus nos últimos dias da gestação é capaz de transmitir o vírus ao recém-nascido durante o parto.

Uma outra forma possível de transmissão, conforme Foy et al. (2011) é a transmissão sexual, cujos autores referem evidências clínicas e sorológicas de transmissão do vírus Zika por contato direto entre pessoa/pessoa. O caso inicial foi relatado com um cientista norte-americano que contraiu o vírus em

2008, quando trabalhava no Senegal e que, ao retornar ao seu país de origem, transmitiu o vírus para a esposa, possivelmente por meio do contato sexual. As pesquisas de Gourinat et al. (2015) e Musso et al. (2015) são concordantes ao demonstrar o vírus presente no sêmen de um paciente no Taiti, que apresentou sintomas compatíveis com a infecção pelo Zika, além de hematospermia, com resultados que demonstram a replicação via trato genital e possivelmente a transmissão por meio da relação sexual. Finalmente, Musso et al. (2014) relatam a possibilidade de transmissão via transfusão de sangue, em que detectaram o vírus por meio da técnica RT-PCR com amostras de sangue de doadores que se encontravam assintomáticos no momento da doação. Os resultados possibilitaram um alerta para as autoridades sobre o risco de transmissão por meio da transfusão de sangue. Vasconcelos et al. (2015) por sua vez, informam que o vírus Zika foi isolado e confirmado em um paciente que recebeu uma transfusão sanguínea de um doador infectado pelo vírus, em período de incubação do mesmo. O caso ocorreu no Brasil. Assim, o autor ressalta a possibilidade de transmissão do Zika por meio do sangue e hemoderivados, o que levanta uma questão sobre se essa e outras arboviroses devem fazer parte da triagem dos doadores de sangue.

2. JUSTIFICATIVA

O Zika vírus era um arbovírus pouco conhecido devido a sua baixa patogenicidade nos surtos até então descritos. Porém, uma possível associação entre a infecção pelo ZIKV e uma epidemia de microcefalia em neonatos no Brasil atraiu a atenção mundial. (CHAN et al., 2016)

A rápida disseminação do ZIKV para além da África e Ásia para as Américas e Europa, associado a um surto potencialmente novo de síndrome congênita do zika vírus levaram a Organização Mundial da Saúde (OMS) a declarar a epidemia do ZIKV como uma emergência global de saúde pública em fevereiro de 2016. De acordo com Melo (2016), recomenda-se o uso do termo “síndrome congênita do zika vírus” ao invés de “microcefalia associada à infecção pelo ZIKV” por envolver um espectro de alterações fetais e neurológicas.

Além da microcefalia, outras manifestações dessa síndrome incluem desproporção craniofacial, espasticidade, convulsões, irritabilidade e disfunção do tronco cerebral, dificuldades de alimentação, anormalidades oculares e achados na neuroimagem, como calcificações, distúrbios corticais e ventriculomegalia. (COSTELLO et al., 2016) De acordo com Silva (2016), o espectro completo da infecção congênita pelo ZIKV não está totalmente descrito devido ao seu reconhecimento recente. Assim, faz-se necessária uma abordagem coordenada de compartilhamento de dados, vigilância e pesquisa por conta das consequências para a saúde a longo prazo e ao impacto social.

Ainda, esta é a primeira vez que uma infecção transmitida por mosquitos é conhecida por causar malformações congênitas graves em humanos. (MIRANDA-FILHO et al., 2016). Apesar dos avanços alcançados, o esforço no combate ao *Aedes aegypti* não pode parar, assim como o acompanhamento dos casos e o suporte às famílias afetadas.

Portanto, devido ao grande impacto causado por esta síndrome descrita recentemente, é fundamental unir os dados descritos na literatura até o

momento, visando o diagnóstico precoce, bem como o acompanhamento adequado em neonatos afetados por essa enfermidade.

3. OBJETIVOS

3.1 OBJETIVO GERAL

- Identificar as anormalidades neurológicas que a síndrome congênita do Zika vírus causa nos recém-nascidos.

a. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Identificar em qual semestre da gestação que houve infecção há maior desenvolvimento da síndrome congênita;
- Estratificar sequelas em gravidade e prognósticos;
- Analisar perfil sintomático das mães durante a gestação;
- Identificar proporção de recém-nascidos com perímetro cefálico normal que apresentem manifestações neurológicas.

4. FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

4.1. Síndrome Congênita do Zika Vírus: a descoberta

No final de 2014 e início de 2015, relatos foram emitidos sobre o surgimento de uma nova doença exantemática no nordeste do Brasil, causada pelo ZIKV (FARIA et al., 2016; BRITO, 2015). Em setembro de 2015, surgiram também relatos do aumento drástico de casos de microcefalia na região Nordeste e então uma possível associação com o vírus Zika foi sugerida (OLIVEIRA MELO et al., 2016). Essa associação causal foi reconhecida pela OMS e pelo Centro de Controle e Prevenção de Doenças (CDC) dos EUA em abril de 2016 (WHO, 2016; CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION, 2016) e com o aumento constante da microcefalia, o Ministério da Saúde do Brasil criou um sistema de vigilância o qual milhares de casos suspeitos foram relatados à época. Até 5 de maio de 2016, relatos de fetos e recém-nascidos com microcefalia ou outras malformações - presumivelmente associadas à infecção pelo vírus Zika - foram descritos nos seguintes países e territórios: Brasil (1271 casos); Cabo Verde (3 casos); Colômbia (7 casos); Polinésia Francesa (8 casos); Martinica (2 casos) e Panamá (4 casos). Outros casos também foram relatados na Eslovênia e nos Estados Unidos da América, nos quais as mães tiveram histórias de viagem ao Brasil durante a gravidez (WHO, 2016). A associação espaço-temporal de casos de microcefalia com o surto do vírus Zika e a evidência emergente de relatos de casos e estudos epidemiológicos levou a um forte consenso científico de que o vírus Zika está implicado em anormalidades congênitas.

As características clínicas dos recém nascidos com microcefalia mostraram que eram diferentes daqueles que resultaram de infecções congênitas por toxoplasmose, sífilis, varicela-zóster, parvovírus, rubéola, citomegalovírus e herpes. Apresentando calcificações intracranianas graves e outras anormalidades neurológicas. Além das calcificações, as imagens neurológicas identificaram características distintivas, incluindo malformações corticais severas, ventriculomegalia, hipoplasia cerebelar e hipodensidade

anormal da substância branca (ARAGÃO et al., 2016; HAZIN et al., 2016; OLIVEIRA MELO et al., 2016).

4.2. Tropismo pelo Sistema Nervoso

O vírus Zika é intensamente neurotrópico que ataca células progenitoras neurais, mas também, em menor medida, células neuronais em todas as fases de maturidade. Ele foi isolado do cérebro e do líquido cefalorraquidiano de neonatos nascidos com microcefalia congênita e identificados no tecido placentário de mães que tiveram sintomas clínicos consistentes com a infecção pelo vírus Zika durante a gravidez. (DRIGGERS et al., 2016; BRASIL et al., 2016; MLAKAR et al., 2016) A encefalite viral causada pelo ZIKV pode interromper a embriogênese cerebral e resultar em microcefalia e outras anormalidades neurológicas (TANG et al., 2016) que incluem desproporção craniofacial, espasticidade, convulsões, irritabilidade e disfunção do tronco encefálico, incluindo dificuldades de alimentação, anormalidades oculares e achados de neuroimagem como calcificações, distúrbios corticais e ventriculomegalia. (BESNARD et al., 2016)

O tempo preciso de proliferação, auto-renovação de células progenitoras neurais e de sua diferenciação, bem como migração neuronal e maturação são essenciais para o desenvolvimento cerebral normal dos mamíferos e qualquer perturbação desses processos leva a distúrbios do desenvolvimento do cérebro (KRIEGSTEIN; ALVAREZ-BUYLLA et al., 2009). Além disso, a estirpe MR766 (linhagem africana) do vírus Zika induzida por humanos, demonstrou ser capaz de infectar células progenitoras neurais derivadas de células-tronco pluripotentes. Essa infecção causa a morte celular e a desregulamentação da progressão do ciclo celular de células-tronco pluripotentes, reduzindo sua viabilidade e crescimento de neurofibras e organelas cerebrais (TANG et al., 2016).

4.3. Microcefalia

A microcefalia no nascimento foi denominada microcefalia primária e a adquirida após o nascimento, secundária. É caracterizada por uma circunferência da cabeça mais de dois desvios padrão abaixo da média para idade e sexo e que geralmente resulta do desenvolvimento anormal do cérebro. As consequências a longo prazo da microcefalia dependem de anomalias cerebrais que a acompanham e podem variar desde atrasos de desenvolvimento leves até deficiências motoras e intelectuais severas, como a paralisia cerebral. Além das infecções congênitas, a microcefalia pode resultar de anormalidades cromossômicas, exposição a drogas, álcool ou outras toxinas ambientais, fusão prematura dos ossos do crânio (craniossinostose) e distúrbios metabólicos (SILASI et al., 2015).

4.4. Importância da Medição da Circunferência da Cabeça

A medição da circunferência da cabeça é um método rápido e não invasivo para determinar se o tamanho da cabeça do bebê é muito grande (megacefalia) ou muito pequeno (HOLDEN et al., 2014). Quando analisado junto às curvas de crescimento normal, as medidas seriadas da circunferência da cabeça são muito importantes para acompanhar a saúde infantil. Segundo García-Alix (2004), a medição é o mais simples, barato e rápido instrumento disponível para avaliar o desenvolvimento do sistema nervoso central e identificar neonatos em risco de transtornos do desenvolvimento neurológico.

Embora a circunferência da cabeça controle o tamanho do crânio, ela geralmente também reflete o volume geral de cérebro (BOLDUC et al., 2005; BARBIER et al., 2013) e foi descrito como um bom parâmetro e amplamente utilizado para avaliação do crescimento neural. (SULLIVAN et al., 2014) Sua importância é fundamental, uma vez que o tamanho do cérebro e o crescimento neural fora dos padrões de normalidade é um fator de risco importante para o atraso cognitivo e motor. (WATEMBERG et al., 2002).

4.5. Microcefalia Primária – Diagnóstico

Nos estágios iniciais da epidemia pelo ZIKV, a microcefalia foi definida como uma circunferência da cabeça de 33 cm ou menos. Em 2 de dezembro de 2015, o critério de diagnóstico mudou para 32 cm ou menos para lactentes de idade gestacional com 37 semanas ou mais, ou para lactentes prematuros, 2 desvios padrão abaixo da média para idade e sexo na curva de Fenton (MINISTÉRIO DA SAÚDE DO BRASIL, 2015).

4.6. Diagnóstico Laboratorial

Diagnóstico definitivo da infecção por Zika vírus requer confirmação laboratorial pois não há características clínicas, bioquímicas ou radiológicas patognomônicas que de forma confiável possam distinguir a infecção por Zika vírus das outras arboviroses e a infecção congênita por ZIKV das outras causas infecciosas, tóxicas ou genéticas de anomalias congênitas. A comprovação do isolamento do vírus Zika em cultura viral, o padrão ouro do diagnóstico laboratorial das infecções virais, depende primariamente da coleta temporal da amostra e das cargas virais no espécime. Uma imunoglobulina sérica (IgM) positiva ou aumento de 4 vezes no título de anticorpos em amostras de soro coletadas aproximadamente em 2 semanas de intervalo também estabelece o diagnóstico de infecção por ZIKV. A IgM pode ser detectada por imunoenensaio ligado a enzimas já no 3º dia do início dos sintomas e pode durar por mais de 2 meses (CALVET et al., 2016). A principal limitação destes testes sorológicos é o potencial de reação cruzada com outros flavivírus. Os anticorpos neutralizantes detectados pelo teste de neutralização por redução de placas (Plaque Reduction Neutralization Tests – PRNT) podem ser mais específicos do que a detecção IgM por Elisa para infecção primária por ZIKV, mas também podem ter resultados indeterminados para infecção secundária induzidos por pacientes com vacina anterior ou expostos a outros flavivírus (FOY et al., 2011). Isso é especialmente problemático em áreas onde há circulação de múltiplos flavivírus com os mesmos mosquitos *Aedes* como vetores.

5. METODOLOGIA

5.1. DESENHO DO ESTUDO

Revisão Sistemática da literatura sobre tema proposto.

5.2. OBJETO DO ESTUDO

Levantamento bibliográfico de artigos sobre a síndrome congênita do Zika vírus e suas manifestações neurológicas nos bancos de dados eletrônicos *MEDLINE/PubMED*, *Web Of Science*, *Scopus* no período de janeiro de 2008 a janeiro de 2018.

5.3. RECUPERAÇÃO DE ARTIGOS

Realizado acesso à base de dados do Portal Periódicos Capes (Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior) através do acesso remoto via plataforma CAFE, disponibilizado pela UFCG (Universidade Federal de Campina Grande), que possibilita a liberação automática por meio do login pessoal para seus alunos ao sítio, durante os meses de Abril e Maio de 2018. Foram selecionados a partir de termos em conjunto como os descritores da BVS/BIREME (Biblioteca Virtual em Saúde/Biblioteca Regional de Medicina) e do MeSH (Medical Subject Headings), em inglês: “Zika virus infection”, “nervous system malformations” e “congenital abnormalities” - devido a sua relevância em relação aos objetivos do trabalho e a intenção de abranger todos os estudos relevantes quanto às alterações neurológicas promovidas pela infecção congênita do Zika vírus.

5.4. CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

Foram utilizados os seguintes critérios de inclusão:

- Disponibilidade dos textos no portal do Periódicos Capes e suas bibliotecas associadas;
- Apenas textos no formato de estudos clínicos randomizados;
- Estudos acerca do tema proposto publicados no período de janeiro de 2008 a janeiro de 2018;

- Publicações em idioma Inglês, Espanhol ou Português.

5.5. CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

Foram utilizados os seguintes critérios de exclusão:

- Publicações na forma de Anais de Congresso, *Abstracts* e Respostas ou Comentários de Artigos originais;
- Estudos envolvendo modelos animais;
- Artigos que não se enquadrarem nos critérios de inclusão, no que diz respeito ao período de publicação e aos idiomas.

5.6. ESTRATÉGIA PARA PESQUISA NOS BANCOS DE DADOS

Nesta revisão sistemática da literatura, a busca nas bases de dados eletrônicas foi por meio dos descritores relacionados ao objetivo principal: infecção pelo vírus Zika, anormalidades congênitas e malformações do sistema nervoso (Zika virus infection, Nervous system malformation, congenital abnormalities).

5.7. ETAPAS PARA SELEÇÃO DE ARTIGOS

- a) Os artigos foram inicialmente selecionados de acordo com os descritores: *Zika virus infection*, *Nervous system malformation*, *congenital abnormalities*, obedecendo os filtros do Portal Periódicos Capes sendo posteriormente avaliados separadamente, pelo pesquisadores, segundo os critérios de inclusão e exclusão. Os resumos de todos os textos (abstracts) foram avaliados por ambos revisores, independentes. As discordâncias foram submetidas à reavaliação para inclusão ou exclusão, em consenso pelos revisores. Além da busca nas bases de dados eletrônicas, foi realizada, sistematicamente, a pesquisa (busca ativa) em referências bibliográficas dos artigos selecionados, bem como outras revisões sistemáticas.

- b) Resgate do artigo completo em revistas disponíveis no Portal da CAPES (Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior - www.periódicos.capes.gov.br).
- c) Leitura do artigo completo pelos revisores para seleção ou exclusão do artigo; As discordâncias foram submetidas à avaliação para inclusão ou exclusão, em consenso.

5.8. PROCESSO DE COLETA DOS DADOS

Após a seleção dos artigos, todos os trabalhos que satisfizeram os critérios de seleção foram lidos na íntegra em conjunto pelos autores. Foram indexados ao banco de dados as principais informações de cada trabalho, que foram extraídas por um autor e revisadas pelo segundo autor que verificou os dados extraídos.

O banco de dados sistematiza tais informações que foram coletadas dos trabalhos (Apêndice A).

5.9. AVALIAÇÃO DOS ESTUDOS SEGUNDO AS VARIÁVEIS (CRITÉRIOS DE SISTEMATIZAÇÃO)

A estruturação do banco de dados com os elementos de sistematização para análise dos artigos foi realizada utilizando uma adaptação do modelo idealizado por Figueiredo e colaboradores (FIGUEIREDO; TAVARES-NETO, 2001). Utilizando o Questionário de Sistematização de Dados (Apêndice A) que determinou a quantidade de variáveis (resultado das gravidezes, existência de sintomas maternos, idade gestacional dos sintomas maternos, avaliação da exposição materna, avaliação da exposição fetal, presença de microcefalia, imagens confirmando anormalidades cerebrais, restrição do crescimento intra-uterino, desordens oculares, desordens auditivas, anormalidade do líquido amniótico e causas alternativas) presentes em cada estudo, os artigos foram então classificados em:

- Classe A (excelente): 100% das variáveis;
- Classe B (ótima ou boa): de 76 a 99% das variáveis;

- Classe C (regular): de 51 a 75% das variáveis;
- Classe D (ruim): 50% ou menos das variáveis pesquisadas.

6. RESULTADOS

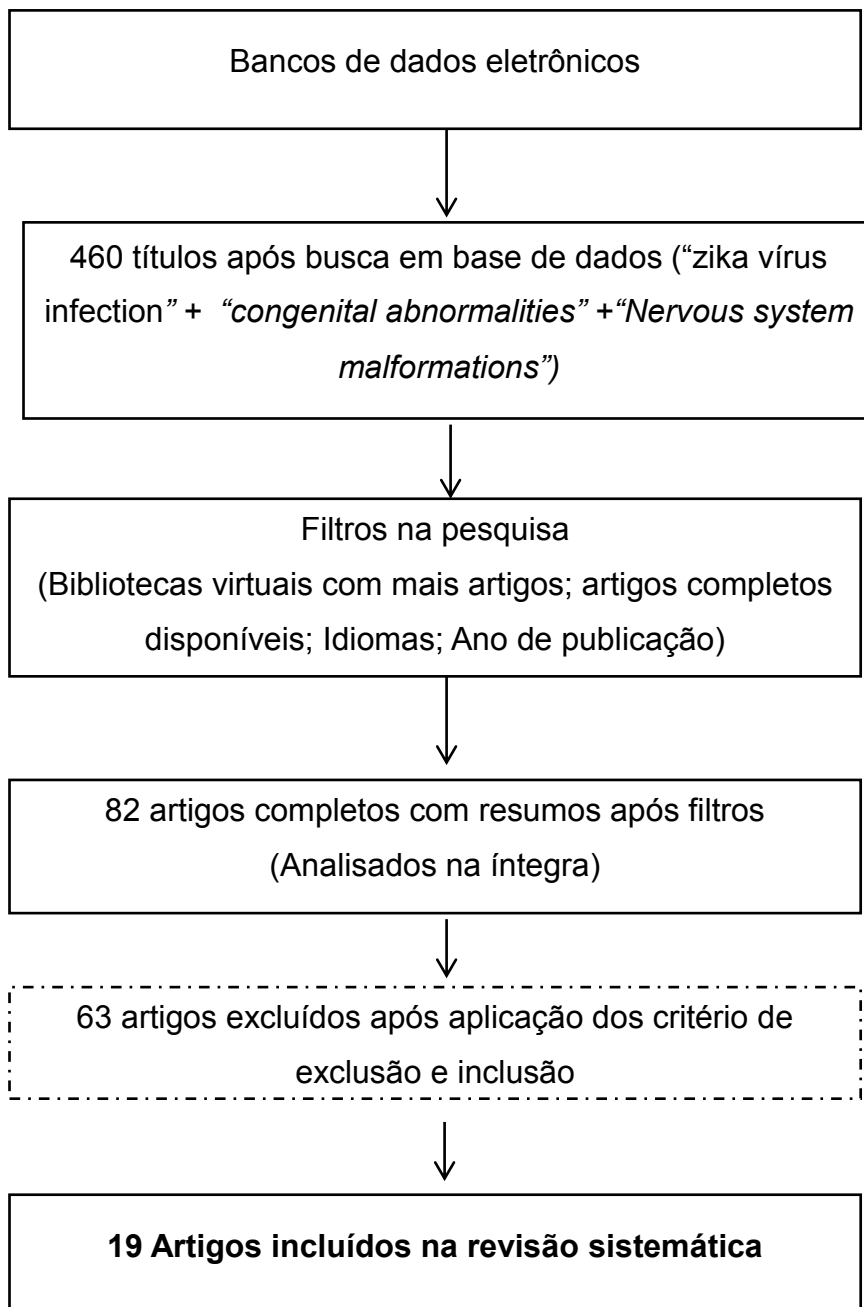
6.1. BUSCA E ANÁLISE DE ARTIGOS

A busca dos artigos se deu de forma ativa em referências bibliográficas e em bancos de dados eletrônicos: The Scientific Electronic Library Online (SciELO), MEDLINE/PubMED, Web Of Science e Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS) obtendo-se um total de 460 textos. Após pesquisa inicial, os artigos foram filtrados conforme os seguintes critérios: artigos completos disponíveis, idioma (inglês, português ou espanhol) e data da publicação, restando 388 artigos. Destes, 161 foram excluídos por serem o mesmo artigo. Posteriormente, os 227 artigos remanescentes foram submetidos a uma triagem por títulos e resumos, por ambos autores de maneira independente. As discordâncias foram submetidas à reavaliação para inclusão ou exclusão, em consenso pelos revisores, restando 82 artigos completos.

6.2. INCLUSÃO DE ARTIGOS

Dos artigos identificados e após avaliação dos revisores, excluindo-se os trabalhos repetidos entre si e dos que se tratavam de relatos de caso, foi feita uma análise conforme todos os critérios de inclusão e exclusão, atingindo-se um total de 19 artigos, compreendendo os critérios de inclusão desta revisão (figura 1) e sendo aplicados ao Questionário de Sistematização dos Dados (Apêndice A).

Figura 1 – Fluxograma de seleção dos artigos



Os artigos considerados como relevantes seguem abaixo em lista:

Artigo 1 - ARAGAO, Maria de Fatima Vasco et al. Spectrum of spinal cord, spinal root, and brain MRI abnormalities in congenital Zika syndrome with and without arthrogryposis. **American Journal of Neuroradiology**, v. 38, n. 5, p. 1045-1053, 2017.

Artigo 2 - ARAGAO, Maria de Fatima Vasco et al. Clinical features and neuroimaging (CT and MRI) findings in presumed Zika virus related congenital infection and microcephaly: retrospective case series study. **BMJ**, v. 353, p. 1-10, 2016.

Artigo 3 - ARAGAO, Maria de Fatima Vasco et al. Nonmicrocephalic infants with congenital Zika syndrome suspected only after neuroimaging evaluation compared with those with microcephaly at birth and postnatally: how large is the Zika virus "iceberg"?. **American Journal of Neuroradiology**, v. 38, n. 7, p. 1427-1434, 2017.

Artigo 4 - BESNARD, Marianne et al. Congenital cerebral malformations and dysfunction in fetuses and newborns following the 2013 to 2014 Zika virus epidemic in French Polynesia. **Eurosurveillance**, v. 21, n. 13, p. 1-9, 2016.

Artigo 5 - CASTRO, José Daniel Vieira de et al. Presumed Zika virus-related congenital brain malformations: the spectrum of CT and MRI findings in fetuses and newborns. **Arquivos de neuro-psiquiatria**, v. 75, n. 10, p. 703-710, 2017.

Artigo 6 - DA SILVA, Antonio Augusto Moura et al. Early growth and neurologic outcomes of infants with probable congenital Zika virus syndrome. **Emerging infectious diseases**, v. 22, n. 11, p. 1953-1956, 2016.

Artigo 7 - DEL CAMPO, Miguel et al. The phenotypic spectrum of congenital Zika syndrome. **American Journal of Medical Genetics Part A**, v. 173, n. 4, p. 841-857, 2017.

Artigo 8 - DE LIMA PETRIBU, Natacha Calheiros et al. Follow-up brain imaging of 37 children with congenital Zika syndrome: case series study. **BMJ**, v. 359, p. 1-6, 2017.

Artigo 9 - DE OLIVEIRA MELO, Adriana Suely et al. Congenital Zika virus infection: beyond neonatal microcephaly. **JAMA neurology**, v. 73, n. 12, p. 1407-1416, 2016.

Artigo 10 - FRANÇA, Giovanni VA et al. Congenital Zika virus syndrome in Brazil: a case series of the first 1501 livebirths with complete investigation. **The lancet**, v. 388, n. 10047, p. 891-897, 2016.

Artigo 11 - HAZIN, Adriano N. et al. Computed tomographic findings in microcephaly associated with Zika virus. **New England Journal of Medicine**, v. 374, n. 22, p. 2193-2195, 2016.

Artigo 12 - HONEIN, Margaret A. et al. Birth defects among fetuses and infants of US women with evidence of possible Zika virus infection during pregnancy. **JAMA**, v. 317, n. 1, p. 59-68, 2017.

Artigo 13 - JÚNIOR, Edward Araujo et al. Prenatal imaging findings in fetal Zika virus infection. **Current Opinion in Obstetrics and Gynecology**, v. 29, n. 2, p. 95-105, 2017.

Artigo 14 - MONTEIRO, Lucia Maria Costa et al. Neurogenic bladder findings in patients with Congenital Zika Syndrome: A novel condition. **PloS one**, v. 13, n. 3, p. 1-11, 2018.

Artigo 15 - PARRA-SAAVEDRA, Miguel et al. Serial head and brain imaging of 17 fetuses with confirmed Zika virus infection in Colombia, South America. **Obstetrics & Gynecology**, v. 130, n. 1, p. 207-212, 2017.

Artigo 16 - REYNOLDS, Megan R. et al. Vital Signs: Update on Zika Virus-Associated Birth Defects and Evaluation of All US Infants with Congenital Zika Virus Exposure-US Zika Pregnancy Registry, 2016. **MMWR. Morbidity and mortality weekly report**, v. 66, n. 13, p. 366-373, 2017.

Artigo 17 - SOARES DE OLIVEIRA-SZEJNFELD, Patricia et al. Congenital brain abnormalities and Zika virus: what the radiologist can expect to see prenatally and postnatally. **Radiology**, v. 281, n. 1, p. 203-218, 2016.

Artigo 18 - SOUSA, Anastácio Q. et al. Postmortem findings for 7 neonates with congenital Zika virus infection. **Emerging infectious diseases**, v. 23, n. 7, p. 1164-1167, 2017.

Artigo 19 - VAN DER LINDEN, Vanessa. 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**, v. 65, 2016.

6.3. ANÁLISE QUALITATIVA DOS ESTUDOS

Os artigos selecionados foram analisados quanto as 5 variáveis sistematizadas: resultado das gravidezes, existência de sintomas maternos e idade gestacional dos sintomas maternos, avaliação da exposição materna e avaliação da exposição fetal, presença de microcefalia, imagens confirmando anormalidades cerebrais - conforme os critérios estabelecidos por Figueiredo e Neto (FIGUEIREDO; TAVARES-NETO, 2001).

A representação da análise qualitativa encontra-se na tabela 1:

Tabela 1 - Classificação dos artigos conforme qualidade do estudo.

Qualidade da descrição	n	%
Classe A (Excelente)	02	10,5
Classe B (Ótima ou Boa)	05	26,1
Classe C (Regular)	09	47,3
Classe D (Ruim)	04	21
TOTAL	19	100

LEGENDA: n – número de artigos.

6.4. A ORIGEM DOS ESTUDOS

A origem dos estudos encontra-se sintetizada na tabela 2, observando-se predomínio dos estudos realizados no Brasil.

Tabela 2 - Frequência dos artigos segundo o local de origem do estudo.

Local do estudo	n	%
Brasil	14	73,6
Estados Unidos	03	15,7
Colômbia	01	5,2
Polinésia Francesa	01	5,2
TOTAL	19	100

LEGENDA: n – número de artigos.

6.5. O TIPO DE ESTUDO

Sob o aspecto metodológico do tipo de estudo, a maioria dos artigos selecionados enquadram-se como estudo de série de casos. A tabela 3 apresenta os estudos analisados.

Tabela 3 - Classificação dos artigos conforme o tipo de estudo.

(Aragão <i>et al.</i> , 2017)	Série de Casos
(Aragão <i>et al.</i> , 2016)	Série de Casos
(Aragão <i>et al.</i> , 2017)	Série de Casos
(Besnard <i>et al.</i> , 2016)	Série de Casos
(Castro <i>et al.</i> , 2017)	Série de Casos
(Da Silva <i>et al.</i> , 2016)	Série de Casos
(Del Campo <i>et al.</i> , 2017)	Série de Casos
(De Lima Petribu <i>et al.</i> , 2017)	Série de Casos
(De Oliveira Melo <i>et al.</i> , 2016)	Série de Casos
(França <i>et al.</i> , 2016)	Série de Casos
(Hazin <i>et al.</i> , 2016)	Série de Casos
(Honein <i>et al.</i> , 2017)	Série de Casos
(Júnior <i>et al.</i> , 2017)	Revisão Sistemática
(Monteiro <i>et al.</i> , 2018)	Série de Casos
(Parra-Saavedra <i>et al.</i> , 2017)	Série de Casos
(Reynolds <i>et al.</i> , 2017)	Série de Casos
(Soares de Oliveira-Szejnfeld <i>et al.</i> , 2016)	Revisão Sistemática
(Sousa <i>et al.</i> , 2017)	Série de Casos
(Van der Linden <i>et al.</i> , 2016)	Série de Casos

6.6. PERIÓDICO DA PUBLICAÇÃO

A tabela 4 apresenta as classificações de cada periódico utilizado no quadriênio 2013-2016, segundo o Qualis.

Tabela 4 - Frequência dos artigos de acordo com o periódico de publicação.

Periódico	n	Qualis
<i>Emerging infectious diseases</i>	02	A1
<i>Journal of the American Medical Association (JAMA)</i>	02	A1
<i>Morbidity and mortality weekly report</i>	02	A1
<i>The New England Journal of Medicine</i>	02	A1

<i>Eurosurveillance</i>	01	A1
<i>Radiology</i>	01	A1
<i>The lancet</i>	01	A1
<i>American Journal of neuroradiology</i>	02	B1
<i>British Medical Journal (BMJ)</i>	02	B1
<i>Current opinion in Obstetrics & Gynecology</i>	01	B1
<i>Plos one</i>	01	B1
<i>American Journal of Medical Genetics. Part A.</i>	01	B2
<i>Arquivos de neuro-psiquiatria</i>	01	B3
<i>Obstetrics & Gynecology</i>	01	B4
TOTAL	19	

LEGENDA: n – número de artigos.

6.7. QUANTIDADE DE PACIENTES ENVOLVIDOS NOS ESTUDOS

Tomando-se o total de pacientes envolvidos nos estudos selecionados, a população acompanhada somou 3270 pacientes.

6.8. EVOLUÇÃO DAS GRAVIDEZES

Considerando a evolução das gravidezes apenas de casos confirmados ou muito prováveis (sintomatologia materna, exames de imagem sugestivos) de infecção congênita pelo vírus Zika, há relatos de vários desfechos, com diferentes prognósticos, difundidos em espectros que variam desde restrição do crescimento intrauterino até interrupção da gravidez.

Tabela 5 - Evolução das gravidezes

Desfecho	n	%*
Interrupção da Gravidez	1	0
Perdas de Gravidez	87	5,4
Nascido Vivo	1502	94,2
NI	3	0,1
TOTAL	1593	100%

LEGENDA: NI – Não Informado; n – número de pacientes; *Os valores percentuais foram arredondados para apenas uma casa decimal.

Três artigos selecionados não especificaram qual foi a resolução da gravidez, restringindo-se aos achados ultrassonográficos, tomográficos e de ressonância nuclear magnética nos fetos portadores de comprovada ou possível infecção congênita pelo Zika vírus.

Na série de casos que evidenciou os primeiros 1501 nascimentos no Brasil que obtiveram investigação completa para a infecção pelo Zika vírus, 899 casos foram descartados por não terem comprovação laboratorial por sorologia ou PCR ou por não se enquadrarem em outras três categorias que sugeriam infecção específica pelo Zika vírus: recém-nascidos com relatórios de imagem mencionando achados específicos altamente sugestivos e mães sintomáticas (febre baixa, mialgia, rash cutâneo), resultados conclusivos para uma ou mais das três infecções (sífilis, toxoplasmose, citomegalovírus) e relatórios de imagem necessitando de uma descrição detalhada dos achados. Nesse artigo, as informações sobre sobrevivência na idade média de 8 dias estava disponível para 1212 (81%) dos 1501 recém-nascidos e chega à conclusão que os casos descartados apresentam menores taxas de mortalidade do que os casos definitivos ou prováveis (14 por 1000 vs 51 por 1000). Dos 523 casos prováveis com informações, as taxas de mortalidade foram 97 por 1000 em mães que relataram erupção, e 23 por 1000 quando não houve tal relato de rash cutâneo.

6.9. SINTOMATOLOGIA E TEMPORALIDADE

Os sintomas da infecção pelo zika vírus são abrangentes e variáveis: dor de cabeça (moderada), hipertrofia ganglionar, manchas vermelhas, febre baixa, edema articular leve, conjuntivite, prurido e mialgia (ZANLUCA et al., 2015).

Tabela 6 – Sintomatologia e temporalidade

Sintomatologia	n	%*
SEM SINTOMAS	298	39,7
1º TRIMESTRE	346	58,2
2º TRIMESTRE	12	1,6
3º TRIMESTRE	01	0,1
2º ou 3º TRIMESTRE	92	12,2
TOTAL	749	100

LEGENDA: n – número de pacientes. *Os valores percentuais foram arredondados para apenas uma casa decimal.

Um dos artigos [17], ***Congenital brain abnormalities and Zika virus: what the radiologist can expect to see prenatally and postnatally.***, chega à conclusão que defeitos congênitos foram relatados em uma proporção maior de fetos ou bebês cujas mães foram infectadas durante o primeiro trimestre da gravidez. Entre as 157 gestações em que as mulheres tiveram início dos sintomas ou exposição à infecção pelo zika vírus durante o primeiro trimestre, 14 (9%) fetos/bebês relataram defeitos congênitos. Quando as gravidezes com início dos sintomas ou exposição durante o primeiro trimestre foram limitadas àquelas com infecção pelo Zika vírus confirmada por laboratório, nove (15%) de 60 gestações completas relataram defeitos congênitos. Os defeitos congênitos, em mesmo artigo [17], foram relatados em proporções semelhantes de fetos/bebês cujas mães relataram e não relataram sintomas da doença causada pelo zika vírus durante a gravidez. Anormalidades cerebrais e/ou microcefalia foram relatadas em 43 (84%) de 51 fetos/bebês com defeitos congênitos.

Outro artigo, que enfatizou a problemática da sintomatologia e temporalidade, foi o [12] ***Birth defects among fetuses and infants of US women with evidence of possible Zika virus infection during pregnancy.***, e relata que entre 85 gravidezes com início dos sintomas ou exposição à infecção pelo vírus Zika exclusivamente durante o primeiro trimestre (ou primeiro trimestre e período periconcepcional), 9 apresentaram defeitos congênitos

(11%). Entre 211 gravidezes completadas para mulheres com possível exposição ao vírus Zika, abrangendo vários trimestres, incluindo no primeiro trimestre, 15 apresentavam defeitos congênitos (7%). Nenhum defeito de nascimento foi relatado entre os gestações com sintomas maternos ou exposição apenas em segundo trimestre ou terceiro trimestre, mas o estudo contemporiza que há dados insuficientes para estimar adequadamente a proporção afetada durante esses trimestres.

O relatório retrospectivo promovido pelo artigo [2], ***Clinical features and neuroimaging (CT and MRI) findings in presumed Zika virus related congenital infection and microcephaly: retrospective case series study.***, que analisou 23 casos, percebeu que 22 das 23 mulheres haviam apresentado rash cutâneo. Das mulheres sintomáticas, 17/22 (77,2%) o especificaram no primeiro trimestre. 5/22 (22,7%) no segundo trimestre e nenhuma no terceiro trimestre.

6.10. AVALIAÇÃO DA EXPOSIÇÃO MATERNA

Tabela 7 – Avaliação da exposição materna

Exposição Materna	Referência
Sintomas Clínicos Relacionados	(1-19)
ZIKV positivo em qualquer teste (sorologia/PCR)	(1,2,5-7,9,11,12,13,15-19)
ZIKV IgM positivo (soro)	(1,2,7,11,14,17)
ZIKV igG positivo (soro)	(1,9)
ZIKV PRNT positivo (soro)	(3,4,6)
ZIKV PCR-RT positivo (soro, urina, líquido amniótico)	(1,2,4,5,6,9,11,15,17)
Sorologia para TORCH negativas	(1-5,7-10,12-16,18)

Legenda: (n); n=número do Artigo em lista.

O artigo [1], ***Spectrum of spinal cord, spinal root, and brain MRI abnormalities in congenital Zika syndrome with and without arthrogyposis.***, foi um dos artigos que de melhor forma estabeleceu a especificidade do estudo pois além de requerer imagens do cérebro sugestivas de infecção congênita, compelia uma investigação completa com achados negativos, laboratoriais, para as outras seis principais causas infecciosas de microcefalia primária (toxoplasmose, citomegalovírus, rubéola, sífilis, herpes simples e HIV); realizava uma análise clínica e histórico familiar para causas de microcefalia e calcificações cerebrais como complicações prenatais e perinatais, exposição à drogas lícitas e ilícitas, substâncias tóxicas e radiação ionizante, doenças genéticas e metabólicas e ainda requeria a realização prévia de ressonância magnética do cérebro e medula espinhal.

6.11. AVALIAÇÃO DA EXPOSIÇÃO FETAL

Tabela 8 – Avaliação da exposição fetal

Exposição Fetal	Referência
ZIKV positivo em qualquer teste (sorologia/PCR)	(2,3,4,7-10,13-17,19)
ZIKV IgM positivo (soro, LCR)	(2,3,7,12,15,18,19)
ZIKV igG positivo (soro)	(9)
ZIKV PRNT positivo (soro)	(3)
ZIKV PCR-RT positivo (soro)	(5,6,9-12,13,17,19)
ZIKV PCR-RT tecido cerebral	(10,18)
ZIKV PCR-RT (LCR, placenta, sangue do cordão)	(11,18)

Legenda: (n); n= número do Artigo em lista

O relatório retrospectivo promovido pelo artigo [2], ***Clinical features and neuroimaging (CT and MRI) findings in presumed Zika virus related congenital infection and microcephaly: retrospective case series study.***, incluiu 23 crianças com microcefalia ou desproporção craniofacial, imagens

sugestivas de infecção congênita e resultados negativos para os testes de outras causas infecciosas de microcefalia (toxoplasmose, citomegalovírus, sífilis e HIV). Apenas 6 das 23 crianças testaram positivo para Zika vírus com anticorpos IgM no líquido cefalorraquidiano. As 17 restantes fecharam critérios para infecção presumida pelo protocolo de infecção congênita mas não foram testadas para anticorpos IgM, embora seus resultados tenham sido similares aos pacientes que testaram positivo para os anticorpos.

6.12. MICROCEFALIA

A microcefalia, como malformação, é o protótipo das afecções congênitas pelo vírus Zika, tendo sido citada por todos os artigos selecionados. A grande maioria dos artigos que cita qual classificação usou para definição de microcefalia, refere o Intergrowth-21st (International Fetal and Newborn Growth Consortium for the 21st Century), também usado pelo Protocolo de vigilância e resposta à ocorrência de microcefalia e/ou alterações do sistema nervoso central do Ministério da Saúde do Brasil.

Alguns estudos usaram 2 tipos distintos para o critério de diagnóstico que definia a circunferência da cabeça como microcefálica ou não. Até 2 de Dezembro de 2015, o critério para o diagnóstico era de 33 cm ou menos, sendo posteriormente alterado para 32 cm ou menos para lactentes de idade gestacional de 37 semanas ou mais, ou para bebês prematuros com 2 desvios-padrão abaixo da média para idade e sexo na curva de Fenton.

A representação da análise, apenas em mulheres que tiveram diagnóstico confirmado ou provável de infecção por Zika vírus (sintomas durante a gravidez, exames de neuroimagem com alterações suspeitas, ausência de infecção para TORCH), associada à microcefalia nos produtos de suas gestações encontra-se na tabela 9:

Tabela 9 – Avaliação da presença de microcefalia em recém-nascidos ou fetos de pacientes com infecção pelo Zika vírus confirmada ou provável

Microcefalia	n	%*
---------------------	----------	-----------

Ao nascimento	599	45,8
Pós-nascimento	460	35,3
Ausente	247	18,9
TOTAL	1306	100

LEGENDA: n – número de pacientes. *Os valores percentuais foram arredondados para apenas uma casa decimal.

Segundo o artigo ***Vital Signs: Update on Zika Virus-Associated Birth Defects and Evaluation of All US Infants with Congenital Zika Virus*** [16], A proporção de fetos e crianças com defeitos congênitos em gestações com infecção confirmada pelo zika vírus em qualquer momento da gestação foi mais de 30 vezes maior do que a prevalência basal nos anos pré-zika, e uma proporção maior daqueles que tiveram defeitos, apresentaram a infecção congênita no primeiro trimestre. O mesmo artigo conclui que, embora a microcefalia tenha sido o primeiro defeito congênito relatado em associação com a infecção congênita pelo Zika vírus, as anormalidades cerebrais associadas ao vírus Zika podem ocorrer sem microcefalia, e a neuroimagem é necessária para detectar essas anormalidades. Ainda sobre o artigo [16], os defeitos congênitos foram relatados em proporções semelhantes de fetos/bebês cujas mães relataram ou não sintomas da doença do zika vírus durante a gravidez, porém, entre gestações com infecção confirmada pelo vírus Zika, anomalias cerebrais e/ou microcefalia foram relatados em 18 (75%) de 24 fetos/lactentes com defeitos congênitos.

No Artigo ***Postmortem findings for 7 neonates with congenital Zika virus infection.***, que faz uma avaliação pós-morte de 7 neonatos com diagnóstico confirmado através de PCR-RT do líquido cefalorraquidiano, determinou microcefalia presente em 6 neonatos e para 1 neonato que tinha a circunferência da cabeça dentro dos limites de referência, havia mudanças morfológicas típicas da microcefalia.

De acordo com o artigo ***Congenital Zika virus syndrome in Brazil: a case series of the first 1501 livebirths with complete investigation.***, que avalia os primeiros 1501 nascidos vivos no Brasil com investigação completa, a

sensibilidade da microcefalia sozinha para detectar casos definitivos ou casos prováveis foi de 83% e este valor aumentou ligeiramente para 87% quando história de uma erupção cutânea também foi considerada. Nesse mesmo relatório produzido por França *et al*, um em cada cinco casos definidos ou prováveis de infecções por vírus zika produziu circunferências de cabeça no intervalo normal.

O artigo ***Congenital brain abnormalities and Zika virus: what the radiologist can expect to see prenatally and postnatally.***, que se detém sobre as inúmeras anormalidades congênitas provocadas pelo Zika vírus, chega à conclusão, através dos recursos de imagem, que a micrencefalia grave oriunda da infecção pelo Zika vírus, gera a forma anormal da cabeça. A aparência incomum do crânio, que além de menor é disforme, orientou a hipótese de associação entre um cérebro pequeno com o desenvolvimento de um tamanho maior da cabeça por ventriculomegalia que, em seguida, descomprime. Tal análise, sugerida pelos radiologistas no estudo, suscita a importância dos exames de imagem, uma vez que em alguns fetos/neonatos a obstrução dos ventrículos e a atrofia cerebral ainda não ocorreram ou não ocorrerão e nestas instâncias uma cabeça normal ou até mesmo aumentada pode estar presente.

Na avaliação retrospectiva de todas as neuroimagens do artigo [3] ***Nonmicrocephalic infants with congenital Zika syndrome suspected only after neuroimaging evaluation compared with those with microcephaly at birth and postnatally: how large is the Zika virus “iceberg”?***, chegou-se a conclusão que houve redução do volume cerebral em todas as crianças com microcefalia, enquanto o volume do cérebro foi preservado naqueles sem microcefalia mas com significativas diferenças. Portanto, a cabeça de tamanho normal nos pacientes normocefálicos não se deu à hidrocefalia mas sim à menor quantidade de danos cerebrais graves.

O artigo [12] ***Birth defects among fetuses and infants of US women with evidence of possible Zika virus infection during pregnancy.***, onde, das crianças com síndrome congênita pelo Zika vírus confirmada, 47,5%

tiveram microcefalia ao nascimento, 36,9% tiveram microcefalia pós natal e 15,8% não tiveram microcefalia. O espectro da síndrome congênita pelo Zika vírus compreende 3 graus diferentes de severidade com muitas diferenças estatísticas entre os grupos: O grupo 1 (microcefalia ao nascimento) apresentou todas as anormalidades previamente descritas na literatura, exceto pela polimicrogiria. O grupo 2(microcefalia pós-natal) em que, em relação para com o grupo com microcefalia ao nascimento, apenas um padrão giral e calcificações fora da junção cortical/substância branca estavam ausentes, mas as crianças apresentavam polimicrogiria; O grupo 3 (ausência de microcefalia), apresentou apenas: polimicrogiria de forma assimétrica principalmente nos lobos frontais, calcificações restrito às junções corticais/matéria branca, leve aumento ventricular e atraso na mielinização.

Entre 442 gravidezes concluídas em mulheres com evidências laboratoriais de possível infecção recente pelo zika vírus, os defeitos congênitos potencialmente relacionados ao vírus Zika foram identificados em 26 (6%) dos fetos ou lactentes.

Havia 21 bebês com defeitos congênitos entre 395 nascidos vivos e 5 fetos com defeitos entre 47 perdas de gravidez. Defeitos congênitos foram relatados para 16 de 271 (6%) gestantes assintomáticas e 10 de 167 (6%) mulheres grávidas sintomáticas. Dos 26 fetos ou lactentes afetados, 4 tinham microcefalia e não haviam sido relatadas neuroimagens, 14 tinham microcefalia e anormalidades cerebrais, e 4 tinham anormalidades cerebrais sem microcefalia; as anomalias cerebrais relatadas incluíram calcificações intracranianas, anormalidades do corpo caloso, formação cortical anormal, atrofia cerebral, ventriculomegalia, hidrocefalia e anormalidades cerebelares. Bebês com microcefalia (18/442) representam 4% das gestações completas. Os defeitos congênitos foram relatados em 9 de 85 (15%) que concluíram as gravidezes com sintomas maternos ou exposição exclusivamente no primeiro trimestre (ou primeiro trimestre e período periconcepcional), sem relatos de defeitos congênitos em fetos ou lactentes com exposição pré-natal a infecção pelo zika vírus apenas no segundo ou terceiro trimestres.

O artigo [1], ***Spectrum of spinal cord, spinal root, and brain MRI abnormalities in congenital Zika syndrome with and without arthrogyposis.***, uma série retrospectiva que incluiu 12 lactentes diagnosticados com doença congênita pela síndrome do zika vírus com base no protocolo do governo brasileiro, e perceberam que 8 tiveram ou não artrogripose e preencheram os seguintes critérios de inclusão: 1) imagem cerebral sugestiva de qualquer infecção congênita; 2) uma investigação completa com resultados negativos, incluindo testes laboratoriais, das outras seis principais causas de microcefalia primária (toxoplasmose, citomegalovírus, rubéola, sífilis, herpes simplex e HIV); 3) resultados negativos de uma investigação, através de exame clínico e história familiar, para causas de microcefalia e calcificações cerebrais, como complicações pré-natais e perinatais; exposição a drogas lícitas e ilícitas, substâncias tóxicas e radiação ionizante; genética e doenças metabólicas e infecções congênitas; e 4) a existência de imagens de RM do cérebro e medula espinhal realizadas anteriormente.

Foi analisada a medula espinhal das crianças com microcefalia (12/12) com síndrome congênita do zika com (4/12) e sem artrogripose (8/12). Artrogripose é uma malformação fetal em que as articulações ficam com poucos movimentos (contraturas). Por inspeção visual, o grupo com artrogripose teve redução qualitativa de toda a medula espinhal e redução severa nas raízes anteriores do cone medular. No entanto, a maioria das crianças sem artrogripose também tiveram redução leve das raízes anteriores do cone medular, e muitas vezes apenas a medula espinhal torácica foi reduzida. Esse achado poderia explicar a falta de diferenças estatísticas no segmento da medula espinhal torácica entre os grupos avaliados em análise quantitativa. No entanto, diferenças quantitativas significativas foram encontrados entre os grupos com artrogripose mostrando um cone mais fino em base medular, intumescência lombar e intumescência cervical. O grupo da artrogripose também foi significativamente mais fino na intumescência lombar pela avaliação de relações com o diâmetro do canal (diâmetros ântero-

posteriores da coluna vertebral cordão/canal vertebral). Esses achados suportam a hipótese que a síndrome congênita do zika tem um espectro de gravidade da doença. O espectro não se restringe ao cérebro, mas um espectro de doença também está presente em medula espinal e raízes espinhais. Clinicamente, este espectro iria variar de manifestações ausentes ou leves à artrogripose. Ainda no artigo [1], o estudo demonstrou que o grupo da artrogripose mostrou significativamente maior frequência de calcificações periventriculares e uma tendência mais frequente para hipoplasia de cerebelo e hipoplasia e calcificações do tronco cerebral. Uma hipótese que poderia ser tomada a partir desses dados é que o dano provocado pelo vírus Zika às células progenitoras do sistema neural humano na zona periventricular será mais pronunciada em crianças com artrogripose.

Outra observação interessante é que a polimicrogiria estava ausente nas 4 crianças com artrogripose, enquanto paquigiria esteve presente em quase todos os lactentes com artrogripose. Polimicrogiria é uma característica relacionada a uma interrupção no estágios finais da migração neuronal e organização cortical que origina-se somente após a vigésima semana gestacional, enquanto acredita-se que a paquigiria se origina na fase inicial da gravidez, entre a décima segunda e a décima sexta semana gestacional (BARKOVICH et al., 1992). Esses dados podem indicar que a síndrome congênita do Zika com artrogripose é mais frequentemente associada a infecções fetais nos primeiros meses da gestação, pelos danos mais graves encontrados nesses bebês. Contudo, não foi encontrada uma associação do tipo de malformação de desenvolvimento cortical com o tempo da erupção da mãe.

6.13. ACHADOS NEUROLÓGICOS

A infecção congênita pelo zika vírus pode causar microcefalia e anormalidades cerebrais graves. A neuroimagem precoce pode identificar anormalidades cerebrais relacionadas à infecção congênita por Zika, mesmo

entre as crianças com circunferência da cabeça normal (VAN DER LINDEN et al., 2016).

De acordo com Silva et. al (2016), um crescente corpo de evidências sugere que o vírus zika é capaz de atravessar a barreira hematoencefálica e causar a morte celular de neurônios, levando a anomalias cerebrais e resultando no que foi denominado de síndrome congênita do zika vírus. Conforme documentado em muitas séries de casos, há uma variedade de anormalidades neurológicas, além da microcefalia, que podem ser encontradas em fetos expostos à infecção intrauterina pelo zika vírus. Essas incluem anormalidades no tamanho ventricular, perda de volume de substância branca e cinzenta, anormalidades do tronco encefálico e calcificações. (OLIVEIRA-SZEJNFELD et al., 2016)

Aragão et. al (2017) destacam, dentre as anomalias cerebrais observadas, as calcificações cerebrais, predominantemente na junção da substância branca cortical e subcortical, associadas a malformações do desenvolvimento cortical (geralmente polimicrogiria ou paquigiria com envolvimento predominante do lobo frontal). Ainda, outros achados de imagem são definidos como frequentes: ventriculomegalia; volume diminuído do cérebro, tronco cerebral e cerebelo; ampliação da cisterna magna e do espaço subaracnóideo extra-axial; anormalidades do corpo caloso (hipogênese e hipoplasia); e mielinização tardia.

Da mesma forma, Petribu et. at (2017) relatam que os principais achados na Tomografia Computadorizada de recém-nascidos com síndrome congênita do zika incluem calcificações cerebrais (principalmente na junção cortical-substância branca), volume cerebral diminuído com malformação do desenvolvimento cortical, ventriculomegalia (principalmente colpocefalia, definida como aumento desproporcional dos cornos occipitais dos ventrículos laterais), hipoplasia do cerebelo e proeminente protuberância do osso occipital.

Nesta revisão, analisamos os estudos do tipo série de casos que detalhavam as alterações neurológicas nos exames de imagem em pacientes com a síndrome congênita do zika vírus, sendo os principais achados

concordantes com os estudos supracitados. Tais alterações podem ser vistas na tabela 10.

Tabela 10 – Principais achados neurológicos em exames de imagem

Autor(es)	Número de pacientes avaliados	Ventriculomegalia	Calcificações parenquimatosas	Malformações do desenvolvimento cortical	Hipoplasia do tronco cerebral ou cerebelo	Hipoplasia do corpo caloso
<i>De Oliveira Melo et. al</i>	7	7	7	7	7	7
<i>Van der Linden et. al</i>	13	11	13	13	4	8
<i>Da Silva et. al</i>	48	37	44	42	6	Sem dados
<i>Castro et. al</i>	8	8	7	8	5	Sem dados
<i>Aragão et. al</i>	8	8	7	8	4	6
<i>Hazin et. al</i>	23	23	23	23	17	Sem dados
<i>De Oliveira-Szejnfeld et. al</i>	17	16	17	16	14	16
<i>Del Campo et. al</i>	83	60	77	50	14	9
<i>Parra-Saavedra et. al</i>	17	10	10	6	Sem dados	9

Total	224 (100%)	180 (80,3%)	205 (91,5%)	173 (77,2%)	71 (31,6%)	55 (24,5%)
--------------	------------	-------------	-------------	-------------	------------	------------

7. DISCUSSÃO

O nosso estudo foi estruturado sobre a, há pouco conhecida ou até então pouco impactante, relação entre a infecção pelo Zika vírus e as gestações que abalaram a saúde brasileira recentemente. Desenvolvemos uma estrutura de causalidade que buscava definir questões sobre o Zika vírus e às anormalidades neurológicas em fetos e bebês de mães infectadas em 4 aspectos mais importantes: resultado das gravidezes, temporalidade, plausibilidade biológica (representada aqui como avaliação da exposição fetal e materna) e força de associação (encontrada nos tópicos das características clínicas e de neuroimagem).

Na escolha dos artigos, nós avaliamos a qualidade metodológica para esses projetos usando listas de verificação (Apêndice A). Cada autor registrou um julgamento geral para indicar se os resultados do estudo forneciam ou não suporte para as dimensões de causalidade propostas e então calculamos a porcentagem de questões respondidas por cada estudo.

Os artigos selecionados de maneira sistemática corresponderam às expectativas quanto aos achados, e possibilitaram a resolubilidade dos objetivos dessa revisão, exceto para o fenótipo da síndrome, que nenhum dos 19 estudos se deteve razoavelmente.

7.1. RESULTADOS DAS GRAVIDEZES

Os estudos dessa revisão sugerem um efeito teratogênico do Zika vírus no cérebro em desenvolvimento. Investigações detalhadas sobre mulheres com infecção pelo Zika vírus cuja gravidez foi terminada constataram que partículas virais isoladas do cérebro fetal, mas não de outros tecidos, eram capazes de replicação em cultura de células. O vírus Zika das linhagens africanas e brasileiras (asiáticas) se replica em diferentes tipos de células progenitoras neurais (DRIGGERS et al, 2016). Na nossa revisão o RNA do vírus Zika foi encontrado em 2 dos estudos no tecido cerebral fetal.

Nessa revisão, dos 1593 partos acompanhados, 1502 (94,2%) deram a luz à bebês vivos, fossem eles microcefálicos ou não, saudáveis, com algum

déficit neurológico ou fenótipo diferente. 87 (5,4%) do total resultaram em perdas de gravidez e apenas 1 teve a gravidez interrompida.

7.2. TEMPORALIDADE

Todos os 19 artigos abrangeram essa dimensão da causalidade, embora nem todos tenham especificado a quantidade de mães que relataram presença/ausência de sintomatologia, ou conseguiram concluir diagnóstico daquelas pacientes que relataram sintomas e ainda aquelas que não sabiam relacionar cronologicamente o aparecimento dos sintomas com a idade gestacional. Os dados coletados se restringiram àquelas mães que tinham certeza do sintoma e seu tempo de aparecimento, além de confirmação do diagnóstico para o vírus Zika e, em quase todos os artigos, exclusão de causas alternativas como as TORCHs. Algumas mães que tiveram confirmação laboratorial e relataram ausência de sintomas, o trimestre de exposição foi calculado usando datas de viagem para áreas de transmissão ativa do Zika vírus ou exposição sexual.

A infecção confirmada por laboratório precedeu o diagnóstico em parte dos estudos, no entanto na maioria dos estudos as neuroimagens foram realizadas antes dos testes de confirmação laboratorial estivessem disponíveis e a microcefalia/malformações precederam na investigação daquelas mães que relatavam um rash cutâneo, uma febre baixa, uma conjuntivite não purulenta/hiperemia conjuntival ou quaisquer dos outros sintomas típicos.

Feito essas ressalvas, foram estudadas um total de 749 mulheres, das quais 298 (39,7%) tinham sido assintomáticas; 346 (58,2%) apresentaram sintomas no primeiro trimestre, representando a maior porcentagem do total; 12(1,65) no segundo trimestre; 01 (0,1%) no 3º trimestre e, por fim, 92 (12,2%) em estudos que não distinguiram se os sintomas teriam acontecido no 2º ou 3º trimestres.

O artigo ***Congenital brain abnormalities and Zika virus: what the radiologist can expect to see prenatally and postnatally*** consumou que os defeitos congênitos foram relatados em uma proporção maior de fetos ou

bebês cujas mães foram infectadas durante o primeiro trimestre da gravidez, consideração que foi corroborada por essa revisão.

O artigo [4] ***Congenital cerebral malformations and dysfunction in fetuses and newborns following the 2013 to 2014 Zika virus epidemic in French Polynesia.***, percebeu que as malformações cerebrais congênitas eram bastante raras na Polinésia Francesa. Cerca de 15 malformações cerebrais foram observadas em 2012 e também em 2013. Segundo dados do governo, entre 2001 e 2013, apenas dois casos de disfunção do tronco encefálico foram registradas, levando a uma taxa de incidência média de 0,34 casos por 10.000 nascimentos. Sete casos de microcefalia congênita foram relatadas no mesmo período, equivalente a uma taxa de incidência com média anual de 1,2 casos por 10.000 nascidos vivos. No entanto, durante o estudo, que encontrava-se permeado pela explosão de casos que o haviam motivado, ficou notória a associação temporo-espacial entre o surto de Zika vírus e as anormalidades, tendo um aumento de 14 vezes na microcefalia congênita e 31 vezes na disfunção do tronco cerebral.

Nesse mesmo artigo, pôde-se supor que o amplo espectro clínico e neurorradiológico achados em sua série de fetos e recém-nascidos suspeitos de estarem associados à infecção pelo vírus Zika poderia refletir o tempo e viremia da infecção fetal. Infecção viral precoce, nos primeiros trimestres da gravidez, esteve relacionado à maior número de microcefalia e defeitos neuronais mais graves, em concordância com estudos que inferiram sobre prejuízos à corticogênese por atrapalhar a proliferação neuronal e a migração de células neuronais que acontecem majoritariamente no primeiro e início do segundo trimestres (SILASI et al, 2015).

O estudo [16] ***Vital Signs: Update on Zika Virus-Associated Birth Defects and Evaluation of All US Infants with Congenital Zika Virus Exposure-US.***, que foi um dos maiores, também concluiu que a proporção de fetos e bebês com defeitos ao nascimento entre as gravidezes com confirmação do Zika vírus foi mais de 30 vezes maior que o patamar de

prevalência nos anos pré-Zika e uma maior proporção desses com infecção no primeiro trimestre tinham defeitos ao nascer.

7.3. PLAUSIBILIDADE BIOLÓGICA

Os estudos, não somente dessa revisão, sugerem que a associação entre a infecção pelo Zika vírus na gravidez e anomalias cerebrais congênitas é muito forte. Em todos os artigos dessa revisão, os pesquisadores compararam as mulheres com resultados positivos para sorologia ou PCR da transcriptase reversa para o Zika vírus, com as mulheres que apresentaram erupção cutânea ou outra sintomatologia das infecções virais. Para evitar vieses, 17 dos 19 estudos realizaram testes sorológicos para outras infecções virais como Sífilis, Toxoplasmose, HIV, Rubéola, Citomegalovírus e Herpes. Tendo esses testes resultados negativos, pôde-se cravar a relação entre as anomalias e a transmissão vertical pelo Zika. A partir dessa causalidade, pôde-se inferir e cogitar quais seriam os vetores resultantes dessa síndrome: qual o fenótipo dos bebês acometidos, quais sintomas clínicos eram mais evidentes, quais seriam os resultados dos exames de neuroimagem.

Todos os estudos dessa revisão, como ficou salientado nas tabelas 7 e 8, expuseram as suas formas de avaliação da exposição materna e fetal, seja para estudos prospectivos ou retrospectivos. Foram vários métodos, desde sorologia IgM ou IgG (soro), Zikv PRNT (soro), ZIKV RT-PCR (soro, urina, líquido amniótico, placenta, LCR, cérebro e outros tecidos).

Alguns dos estudos, em suas conclusões, fizeram uma análise das suas limitações nos seus achados. Três deles admitiram que os testes atuais de detecção usados nas suas metodologias são limitados uma vez que só conseguem detectar infecções recentes pelo Zika vírus e portanto devem perder aquelas mulheres que são testadas quando o RNA do vírus Zika e/ou IgM não é mais detectável; De forma que, a menos que o feto/criança ou a placenta tivessem um teste positivo, deveriam ser excluídos. Outra falha é que testes sorológicos não podem discriminar os flavivírus por causa das reações cruzadas (RABE et al, 2016). Portanto, algumas gravidezes podem ter tido uma

infecção recente com o flavivírus Zika, o que poderia levar a uma subestimação da proporção de fetos / lactentes afetados.

7.4. FORÇA DE ASSOCIAÇÃO

Embora nem todos os artigos tenham especificado a quantidade e o tipo de anormalidade neurológica, os dados coletados trazem uma variedade de alterações em fetos expostos ao Zika vírus. Nesta revisão, analisamos os estudos do tipo série de casos que detalhavam os achados neurológicos nos exames de imagem em pacientes com a síndrome congênita do zika vírus, sendo os principais: calcificações cerebrais, predominantemente na junção da substância branca cortical e subcortical, malformações do desenvolvimento cortical (principalmente polimicrogiria ou paquigiria), ventriculomegalia e redução volumétrica do cérebro, tronco cerebral e cerebelo. Ainda, a ampliação da cisterna magna e do espaço subaracnóideo extra-axial, as anormalidades do corpo caloso (hipogênese e hipoplasia) e a mielinização tardia também foram achados relatados frequentemente nos estudos.

8. CONCLUSÃO

Os achados combinados de exames clínicos, laboratoriais e de imagem forneceram um quadro mais completo dos danos severos e anormalidades de desenvolvimento causados pela infecção do ZIKV. Das características analisadas nesse estudo, devemos ter uma atenção maior as vítimas desse grande impacto causado por esta síndrome, visando um diagnóstico precoce, um acompanhamento adequado as crianças afetadas, mas além disso, é preciso praticar a prevenção, tendo em vista que essa enfermidade traz sequelas físicas e sociais.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ARAGAO, Maria de Fatima Vasco et al. Clinical features and neuroimaging (CT and MRI) findings in presumed Zika virus related congenital infection and microcephaly: retrospective case series study. **BMJ**, v. 353, p. i1901, 2016.

ARAGAO, Maria de Fatima Vasco et al. Nonmicrocephalic infants with congenital Zika syndrome suspected only after neuroimaging evaluation compared with those with microcephaly at birth and postnatally: how large is the Zika virus “iceberg”? **American Journal of Neuroradiology**, 2017.

ARAGAO, Maria de Fatima Vasco et al. Spectrum of spinal cord, spinal root, and brain MRI abnormalities in congenital Zika syndrome with and without arthrogryposis. **American Journal of Neuroradiology**, 2017.

BARBIER, Alexandre et al. New reference curves for head circumference at birth, by gestational age. **Pediatrics**, p. 2011-3846, 2013.

BARKOVICH, A. James; GRESSENS, P.; EVRARD, Philippe. Formation, maturation, and disorders of brain neocortex. **American Journal of Neuroradiology**, v. 13, n. 2, p. 423-446, 1992.

BESNARD, Marianne et al. Congenital cerebral malformations and dysfunction in fetuses and newborns following the 2013 to 2014 Zika virus epidemic in French Polynesia. **Eurosurveillance**, v. 21, n. 13, 2016.

BESNARD, Marianne et al. Evidence of perinatal transmission of Zika virus, French Polynesia, December 2013 and February 2014. **Eurosurveillance**, v. 19, n. 13, p. 20751, 2014.

BOLDUC, François V.; SHEVELL, Michael I. Corrected head circumference centiles as a possible predictor of developmental performance in high-risk

neonatal intensive care unit survivors. **Developmental medicine and child neurology**, v. 47, n. 11, p. 766-770, 2005.

BRASIL, Patrícia et al. Zika virus infection in pregnant women in Rio de Janeiro. **New England Journal of Medicine**, v. 375, n. 24, p. 2321-2334, 2016.

BRITO, Carlos. Zika virus: a new chapter in the history of medicine. **Acta medica portuguesa**, v. 28, n. 6, p. 679-680, 2016.

CALVET, Guilherme et al. Detection and sequencing of Zika virus from amniotic fluid of fetuses with microcephaly in Brazil: a case study. **The Lancet infectious diseases**, v. 16, n. 6, p. 653-660, 2016.

CASTRO, José Daniel Vieira de et al. Presumed Zika virus-related congenital brain malformations: the spectrum of CT and MRI findings in fetuses and newborns. **Arquivos de neuro-psiquiatria**, v. 75, n. 10, p. 703-710, 2017.

CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION. *CDC Concludes Zika Causes Microcephaly and Other Birth Defects: Centers for Disease Control and Prevention (CDC)*. 2016. <http://www.cdc.gov/media/releases/2016/s0413-zika-microcephaly.html> (acesso em 11 de Junho, 2016).

CHAN, Jasper FW et al. Zika fever and congenital Zika syndrome: an unexpected emerging arboviral disease. **Journal of Infection**, v. 72, n. 5, p. 507-524, 2016.

COSTELLO, Anthony et al. Defining the syndrome associated with congenital Zika virus infection. **Bulletin of the World Health Organization**, v. 94, n. 6, p. 406, 2016.

DA SILVA, Antonio Augusto Moura et al. Early growth and neurologic outcomes of infants with probable congenital Zika virus syndrome. **Emerging infectious diseases**, v. 22, n. 11, p. 1953, 2016.

DE OLIVEIRA, Wanderson Kleber 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**, v. 65, 2016.

DE OLIVEIRA MELO, Adriana Suely et al. Congenital Zika virus infection: beyond neonatal microcephaly. **JAMA neurology**, v. 73, n. 12, p. 1407-1416, 2016.

DEL CAMPO, Miguel et al. The phenotypic spectrum of congenital Zika syndrome. **American Journal of Medical Genetics Part A**, v. 173, n. 4, p. 841-857, 2017.

DICK, G. W. A.; KITCHEN, S. F.; HADDOW, A. J. Zika virus (I). Isolations and serological specificity. **Transactions of the royal society of tropical medicine and hygiene**, v. 46, n. 5, p. 509-520, 1952.

DRIGGERS, Rita W. et al. Zika virus infection with prolonged maternal viremia and fetal brain abnormalities. **New England Journal of Medicine**, v. 374, n. 22, p. 2142-2151, 2016.

EBC - Empresa Brasil de Comunicação. *Casos confirmados de microcefalia sobem para 583, com 67 relacionados ao Zika [Internet]*. 2016. Available from: <http://agenciabrasil.ebc.com.br/geral/noticia/2016-02/casos-confirmados-de-microcefalia-sobem-para-583-com-67-relacionados-ao-zika>.

FARIA, Nuno Rodrigues et al. Zika virus in the Americas: early epidemiological and genetic findings. **Science**, p. aaf5036, 2016.

FIGUEIREDO, Giovannini Cesar; TAVARES-NETO, José. Estruturação de um banco de dados para análise secundária de informações em relatos ou série de casos. **Rev. bras. ortop**, v. 36, n. 11/12, p. 407-411, 2001.

FOY, Brian D. et al. Probable non-vector-borne transmission of Zika virus, Colorado, USA. **Emerging infectious diseases**, v. 17, n. 5, p. 880, 2011.

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

GARCÍA-ALIX, A. et al. Ability of neonatal head circumference to predict long-term neurodevelopmental outcome. **Revista de neurologia**, v. 39, n. 6, p. 548-554, 2004.

GOURINAT, Ann-Claire et al. Detection of Zika virus in urine. **Emerging infectious diseases**, v. 21, n. 1, p. 84, 2015.

HADDOW, A. J. et al. Twelve isolations of Zika virus from *Aedes* (*Stegomyia*) *africanus* (Theobald) taken in and above a Uganda forest. **Bulletin of the World Health Organization**, v. 31, n. 1, p. 57, 1964.

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

HOLDEN, Kenton R. Heads you win, tails you lose: measuring head circumference. **Developmental Medicine & Child Neurology**, v. 56, n. 8, p. 705-705, 2014.

HONEIN, Margaret A. et al. Birth defects among fetuses and infants of US women with evidence of possible Zika virus infection during pregnancy. **JAMA**, v. 317, n. 1, p. 59-68, 2017.

IOOS, Sophie et al. Current Zika virus epidemiology and recent epidemics. **Medecine et maladies infectieuses**, v. 44, n. 7, p. 302-307, 2014.

JÚNIOR, Edward Araujo et al. Prenatal imaging findings in fetal Zika virus infection. **Current Opinion in Obstetrics and Gynecology**, v. 29, n. 2, p. 95-105, 2017.

KRIEGSTEIN, Arnold; ALVAREZ-BUYLLA, Arturo. The glial nature of embryonic and adult neural stem cells. **Annual review of neuroscience**, v. 32, p. 149-184, 2009.

MARCHETTE, N. J.; GARCIA, R.; RUDNICK, A. Isolation of Zika virus from *Aedes aegypti* mosquitoes in Malaysia. **The American journal of tropical medicine and hygiene**, v. 18, n. 3, p. 411-415, 1969.

MARTINES, R. B. et al. Evidence of zika virus infection in brain and placental tissues from two congenitally infected newborns and two fetal losses-Brazil, 2015. **MMWR Morb Mortal Wkly Rep**, v. 65, n. 6, p. 159-60, 2016.

MINISTÉRIO DA SAÚDE, Brasil. Situação epidemiológica de ocorrência de microcefalias no Brasil, 2015. **Boletim Epidemiológico**, v. 46, p. 1-3, 2015.

MIRANDA-FILHO, Demócrito de Barros et al. Initial description of the presumed congenital Zika syndrome. **American journal of public health**, v. 106, n. 4, p. 598-600, 2016.

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

MONTEIRO, Lucia Maria Costa et al. Neurogenic bladder findings in patients with Congenital Zika Syndrome: A novel condition. **PloS one**, v. 13, n. 3, p. e0193514, 2018.

MUSSO, Didier et al. Potential sexual transmission of Zika virus. **Emerging infectious diseases**, v. 21, n. 2, p. 359, 2015.

MUSSO, Didier. Zika virus transmission from French Polynesia to Brazil. **Emerg Infect Dis**, v. 21, n. 10, p. 1887, 2015.

PETRIBU, Natacha Calheiros de Lima et al. Follow-up brain imaging of 37 children with congenital Zika syndrome: case series study. **BMJ**, v. 359, p. j4188, 2017.

OEHLER, Erwan et al. Zika virus infection complicated by Guillain-Barre syndrome—case report, French Polynesia, December 2013. **Eurosurveillance**, v. 19, n. 9, p. 20720, 2014.

OLIVEIRA MELO, A. S. et al. Zika virus intrauterine infection causes fetal brain abnormality and microcephaly: tip of the iceberg?. **Ultrasound in Obstetrics & Gynecology**, v. 47, n. 1, p. 6-7, 2016.

PARRA-SAAVEDRA, Miguel et al. Serial head and brain imaging of 17 fetuses with confirmed Zika virus infection in Colombia, South America. **Obstetrics & Gynecology**, v. 130, n. 1, p. 207-212, 2017.

REYNOLDS, Megan R. et al. Vital Signs: Update on Zika Virus-Associated Birth Defects and Evaluation of All US Infants with Congenital Zika Virus Exposure-

US Zika Pregnancy Registry, 2016. **MMWR. Morbidity and mortality weekly report**, v. 66, n. 13, p. 366-373, 2017.

SILASI, Michelle et al. Viral infections during pregnancy. **American journal of reproductive immunology**, v. 73, n. 3, p. 199-213, 2015.

SOARES DE OLIVEIRA-SZEJNFELD, Patricia et al. Congenital brain abnormalities and Zika virus: what the radiologist can expect to see prenatally and postnatally. **Radiology**, v. 281, n. 1, p. 203-218, 2016.

SOUSA, Anastácio Q. et al. Postmortem findings for 7 neonates with congenital Zika virus infection. **Emerging infectious diseases**, v. 23, n. 7, p. 1164, 2017.

SULLIVAN, Jillian C. et al. Reliability of self, parental, and researcher measurements of head circumference. **Molecular autism**, v. 5, n. 1, p. 2, 2014.

TANG, Hengli et al. Zika virus infects human cortical neural progenitors and attenuates their growth. **Cell stem cell**, v. 18, n. 5, p. 587-590, 2016.

VAN DER LINDEN, Vanessa. 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**, v. 65, 2016.

WATEMBERG, Nathan et al. Significance of microcephaly among children with developmental disabilities. **Journal of child neurology**, v. 17, n. 2, p. 117-122, 2002.

WHO. Zika Virus, microcephaly, and Guillain Barré Syndrome situation report — 14 April 2016. World Health Organization. <http://www.who.int/emergencies/zika-virus/situation-report/14-april-2016/en/> (acesso em 11 de Junho, 2016).

ZANLUCA, Camila et al. First report of autochthonous transmission of Zika virus in Brazil. **Memórias do Instituto Oswaldo Cruz**, v. 110, n. 4, p. 569-572, 2015.

APÊNDICE A

FICHA DE SISTEMATIZAÇÃO DE DADOS

I - DADOS DE IDENTIFICAÇÃO		
TÍTULO DO ESTUDO:		
AUTOR PRINCIPAL:		
ANO DE PUBLICAÇÃO:		
PAÍS DE ORIGEM DO ARTIGO:		
PERIÓDICO:		
CLASSIFICAÇÃO QUALIS DO PERIÓDICO:		
LOCAL DO ESTUDO:		
OBJETIVO:		
II - DADOS DE SISTEMATIZAÇÃO		
	Variável	Valor / Resposta
1	Resultado das gravidezes	
2	Existência de sintomas maternos	
3	Idade gestacional dos sintomas maternos	
4	Avaliação da exposição materna	
5	Presença de microcefalia	
6	Imagens confirmando anormalidades cerebrais	
7	Restrição do crescimento intrauterino	
8	Desordens oculares	

9	Desordens auditivas	
10	Anormalidade do líquido amniótico	
11	Causas alternativas	