

Possível associação entre a infecção pelo vírus zika e a microcefalia — Brasil, 2015

Lavinia Schuler-Faccini, PhD¹; Erlane M. Ribeiro, PhD²; Ian M.L. Feitosa, MD³; Dafne D.G. Horovitz, PhD⁴; Denise P. Cavalcanti, PhD, MD⁵; André Pessoa²; Maria Juliana R. Doriqui, MD⁶; Joao Ivanildo Neri, MD⁷; Joao Monteiro de Pina Neto, PhD⁸; Hector Y.C. Wanderley, MD⁹; Mirlene Cernach, PhD¹⁰; Antonette S. El-Husny, PhD¹¹; Marcos V.S. Pone, PhD⁴; Cassio L.C. Serao, MD¹²; Maria Teresa V. Sanseverino, PhD¹³; Brazilian Medical Genetics Society–Zika Embryopathy Task Force¹⁴

No começo de 2015, um surto do vírus zika – um flavivírus transmitido pelo mosquito *aedes* – foi identificado no nordeste do Brasil, uma área onde o vírus da dengue também circulava. Em setembro, começou a ser detectado um aumento no número de recém-nascidos com microcefalia nas áreas afetadas pelo vírus zika. Além disso, o RNA do vírus zika foi identificado no líquido amniótico de duas mulheres cujos fetos foram detectados com microcefalia no ultrassom pré-natal. O Ministério da Saúde do Brasil estabeleceu uma força-tarefa para investigar a possível associação de microcefalia com a infecção pelo vírus zika durante a gestação e criou um registro de casos incidentes de microcefalia (perímetro cefálico igual ou maior que 2 desvios-padrão [SD] abaixo da média para sexo e idade gestacional no nascimento) e dos resultados da gravidez entre mulheres com suspeita de terem sido infectadas pelo vírus zika durante a gestação. Em um grupo de 35 crianças com microcefalia nascidas entre agosto e outubro de 2015, em oito dos 26 estados brasileiros, onde a doença foi relatada no registro, as mães de todas as 35 crianças viveram ou visitaram áreas afetadas pelo vírus zika durante a gestação; 25 crianças (71%) apresentaram microcefalia grave (perímetro cefálico menor que 3 SD abaixo da média para sexo e idade gestacional) e 17 (49%) tiveram pelo menos uma anormalidade neurológica; e dentre as 27 crianças submetidas a exames de neuroimagem, todas apresentaram anormalidades. Os testes para outras infecções congênicas foram negativos. Todas as crianças passaram por punção lombar, como parte da avaliação. Além disso, amostras de líquido cefalorraquidiano (LCR) foram enviadas para um laboratório de referência no Brasil para fazer o teste de vírus zika. Os resultados ainda não foram disponibilizados. Estudos adicionais são necessários para confirmar a associação da microcefalia com a infecção

do vírus zika durante a gestação, e também para que se possa entender quaisquer outros resultados adversos da gravidez que estejam associados com a infecção pelo vírus zika. As gestantes nas áreas afetadas pelo vírus zika devem se proteger da picada dos mosquitos, usando ar-condicionado ou telas ou redes em ambientes fechados, camisas de manga comprida e calças compridas, roupas e acessórios tratados com permetrina e repelente de insetos, quando em ambientes abertos. Gestantes e lactantes podem utilizar todos os repelentes de insetos registrados na Agência de Proteção Ambiental dos EUA (U.S. Environmental Protection Agency, EPA) de acordo com as instruções no rótulo do produto.

Um surto de infecção pelo vírus zika foi identificado no nordeste do Brasil no início de 2015 (1). Em setembro de 2015, as autoridades de saúde começaram a receber relatos de médicos daquela região sobre um aumento no número de recém-nascidos com microcefalia. Em outubro, o Ministério da Saúde confirmou um crescimento na prevalência de nascimentos com microcefalia no nordeste do país, comparado às estimativas registradas anteriormente (cerca de 0,5/10.000 nascidos vivos), que são baseadas na revisão das certidões de nascimento e incluem as descrições das maiores anomalias congênicas. O Ministério da Saúde estabeleceu rapidamente um registro de microcefalia no Brasil. Em 17 de novembro de 2015, o Ministério da Saúde divulgou em seu site o aumento no número de casos de microcefalia e uma possível associação da microcefalia com a infecção pelo vírus zika durante a gestação.* Além disso, a Organização Pan-Americana de Saúde (OPAS) publicou um alerta sobre o crescimento da ocorrência

* <http://portalsaude.saude.gov.br/index.php/cidadao/principal/agencia-saude/20805-ministerio-da-saude/divulga-boletim-epidemiologico>.



de microcefalia no Brasil (2). Em dezembro, a OPAS anunciou ter identificado o RNA do vírus zika por teste de reação em cadeia da polimerase via transcriptase reversa (RT-PCR) em amostras de líquido amniótico de duas gestantes, cujos fetos foram diagnosticados com microcefalia no ultrassom pré-natal, e o RNA do vírus zika de diversos tecidos corporais, inclusive o cérebro, de uma criança com microcefalia que faleceu no período neonatal imediato (3). Esses eventos suscitaram novos alertas do Ministério da Saúde, do Centro de Controle e Prevenção de Doenças Europeu (4) e do CDC (5) sobre a possível associação de microcefalia com o recente surto de infecção pelo vírus zika.

O Ministério da Saúde desenvolveu um protocolo detalhado de notificação e investigação de todas as crianças com microcefalia e todas as mulheres com suspeita de infecção pelo vírus zika durante a gestação, implementado nacionalmente. Além disso, a Sociedade Brasileira de Genética Médica estabeleceu a Força-Tarefa de Embriopatia pelo Zika (SBGM-ZETF), que reúne geneticistas, obstetras, pediatras, neurologistas e radiologistas clínicos na revisão de casos incidentes de microcefalia, bem como de crianças nascidas de mães com suspeita de infecção pelo vírus zika durante a gestação. Os membros da força-tarefa reúnem dados sobre a gestação (incluindo histórico de exposição, sintomas e testes de laboratório), exames físicos da criança e outros estudos adicionais em uma planilha padrão. A microcefalia foi definida como uma cabeça neonatal com perímetro igual ou maior que 2 SD abaixo da média para a idade gestacional e o sexo da criança no nascimento. É difícil confirmar a infecção pelo vírus zika retroativamente, uma vez que os testes imunológicos e sorológicos podem apresentar reação cruzada com outros flavivírus, especialmente o vírus da dengue (6). Por isso, o relato de uma mãe com erupções cutâneas durante a gestação foi usado como um indicador indireto de uma potencial infecção pelo vírus zika.

Apesar de 37 crianças com microcefalia terem sido avaliadas, apenas 35 estão incluídas neste boletim. Duas crianças com microcefalia foram excluídas do grupo original de 37 bebês: uma apresentou microcefalia autossômica recessiva recidiva em irmãos, e a outra apresentou infecção por citomegalovírus. No geral, 26 (74%) das mães de crianças com microcefalia relataram erupções cutâneas durante o primeiro (n=21) ou segundo (5) trimestres (Tabela). Todas as mães confirmaram residir ou viajar, durante a gestação, para áreas onde o vírus zika está circulando, inclusive mulheres sem histórico de erupção cutânea. No total, 25 (74%) crianças apresentaram microcefalia grave (perímetro cefálico com mais de 3 SD abaixo da média da idade gestacional). A tomografia computadorizada e a ultrassonografia na transfontanela mostraram um padrão consistente de calcificações disseminadas do cérebro,

principalmente nas áreas periventricular, parênquima e talâmica e nos gânglios basais, e foi associado com aproximadamente um terço dos casos com evidência de anormalidades de migração de células (ex.: lisencefalia e paquigiria). Registrou-se frequentemente o alargamento ventricular secundário à atrofia cortical/subcortical. A pele excessiva ou desnecessária no couro cabeludo, registrada em 11 casos (31%), também sugere uma lesão intrauterina aguda do cérebro, indicando a parada do crescimento cerebral, mas não da pele do couro cabeludo. Quatro crianças (11%) apresentaram atrogribose (contraturas congênitas), o que indica o envolvimento do sistema nervoso periférico ou central (7). Todas as 35 crianças do grupo apresentaram resultados negativos para infecções de sífilis, toxoplasmose, rubéola, citomegalovírus e herpes simplex. Amostras de líquido cefalorraquidiano (LCR) de todas as crianças do grupo foram enviadas para um laboratório de referência no Brasil para que fossem testados para a presença do vírus zika. Os resultados ainda não foram disponibilizados.

Discussão

A microcefalia geralmente resulta do desenvolvimento anormal do cérebro. As consequências a longo prazo da microcefalia dependem das anomalias fundamentais do cérebro e podem variar de atrasos leves no desenvolvimento a déficit intelectual e motor, como 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 determinados distúrbios metabólicos. O crescimento repentino do número de crianças nascidas com microcefalia associada a danos cerebrais característicos de infecções congênitas em regiões onde recentemente ocorreu um surto de um novo vírus em circulação sugere uma possível relação. A associação entre as infecções maternas e as anomalias congênitas foram reconhecidas há muito tempo, especialmente quando a infecção ocorre durante as primeiras 12 semanas de gestação (8). O programa de vacinação do Brasil eliminou algumas infecções que resultam em anomalias congênitas, tais como a rubéola. Infecções congênitas podem afetar diferentes sistemas de órgãos, e muitas estão associadas a um dano específico do cérebro, incluindo microcefalia, calcificações (predominantemente periventriculares, mas também nos gânglios basais e no parênquima cerebral), ventriculomegalia, distúrbios de migração neuronal (paquigiria, polimicrogria, lisencefalia e esquizencefalia), hipoplasia cerebelar e anomalias da substância branca (8). A vigilância e a avaliação constantes de novos casos são importantes para descrever a extensão fenotípica das possíveis infecções congênitas associadas ao vírus zika. Além disso, estudos especiais, incluindo casos-controle, são necessários para confirmar a associação, determinar a

Resumo**O que já se sabe sobre esta questão?**

O primeiro surto confirmado de infecção pelo vírus zika, um flavivírus transmitido pelos mosquitos Aedes, foi no nordeste do Brasil no início de 2015. Em setembro, foi identificado um acentuado crescimento no número de casos registrados de microcefalia nas áreas afetadas pelo surto.

O que se acrescenta com este boletim?

O Ministério da Saúde do Brasil estabeleceu uma definição de caso para a microcefalia associada ao vírus zika (perímetro cefálico igual ou menor que 2 desvios-padrão [SD] abaixo da média para sexo e idade gestacional no nascimento). Uma força-tarefa para investigar os casos de microcefalia associados ao vírus zika e descrever as características clínicas dos casos também foi estabelecida. Entre os primeiros 35 casos de microcefalia ali registrados, 74% das mães relataram erupções cutâneas durante a gestação, 71% das crianças apresentaram microcefalia grave (mais de 3 SD abaixo da média) e aproximadamente metade apresentou pelo menos uma anomalia neurológica. Além disso, entre as 27 crianças que fizeram estudos de neuroimagem, todas apresentaram anormalidades. O líquido cefalorraquidiano de todas as crianças foi enviado para ser testado quanto a presença do vírus zika. Os resultados ainda não foram disponibilizados.

Quais as implicações na prática da saúde pública?

A crescente ocorrência de microcefalia associada a danos cerebrais característicos de infecções congênicas em regiões afetadas pelo vírus zika sugere uma possível relação. Estudos adicionais foram realizados para confirmar a associação e obter uma caracterização mais detalhada do fenótipo. Além de eliminar as áreas de reprodução do mosquito, as gestantes em áreas afetadas pelo zika devem usar roupas protetoras, um repelente de insetos aprovado pela Agência de Proteção Ambiental dos EUA (Environmental Protection Agency, EPA) e dormir em quartos protegidos por tela e sob um mosquiteiro.

TABELA. Principais resultados fenotípicos dos primeiros 35 pacientes inscritos na Sociedade Brasileira de Genética Médica – Registro da Força-Tarefa de Embriopatia pelo Zika — Brasil, 2015

Característica	n (%)
Relataram erupções cutâneas maternas durante a gestação	
Primeiro trimestre	21 (57)
Segundo trimestre	5 (14)
Não relataram	9 (26)
Sexo	
Feminino	21 (60)
Masculino	14 (40)
Idade gestacional no nascimento (34)*	
A termo	31 (91)
Pré-termo	3 (9)
Peso	
≥2.500g	26 (74)
<2.500g	9 (26)
Malformação	
Perímetro cefálico >3 SD	25 (71)
Perímetro cefálico >2 SD a 3 SD	10 (29)
Pele excessiva ou desnecessária no couro cabeludo	11 (31)
Pé torto congênito	5 (14)
Artrogripose (contratura)	4 (11)
Outras malformações (microftalmia)	1 (3)
Exame anormal de oftalmoscopia (11)	2 (18)
Exame neurológico	
Qualquer anormalidade	17 (49)
Hipertonia/Espasticidade	13 (37)
Hiperreflexia	7 (20)
Irritabilidade	7 (20)
Tremores	4 (11)
Convulsões	3 (9)
Neuroimagem (27)	
Qualquer anormalidade	27 (100)
Calcificações	20 (74)
Alargamento ventricular	12 (44)
Distúrbios de migração neuronal (lissencefalia e paquigiria)	9 (33)

Siglas: SD = desvio-padrão

* O número de pacientes amostrados foi menor que o total (35).

reprodução do mosquito, com a remoção de recipientes de água parada, bem como recomendações de medidas de proteção pessoal que incluem a prevenção da picada do mosquito em gestantes por meio do uso de repelentes de insetos, camisas de manga comprida e calças compridas e mosquiteiros, bem como a comunicação do risco e a mobilização comunitária (3). Gestantes e lactantes podem usar todos os repelentes de insetos registrados na EPA de acordo com o rótulo do produto.

Os resultados deste boletim estão sujeitos a pelo menos quatro limitações. Primeiro, o histórico de prevalência de microcefalia em nascimentos no Brasil de aproximadamente 0,5 casos em cada 10.000 nascidos vivos, calculado a partir de certidões de nascimento, foi menos que as estimativas de 1-2 casos em cada 10.000 nascidos vivos (9), o que pode indicar a baixa apuração da microcefalia no Brasil. Entretanto, durante somente a segunda metade de 2015, mais de 3.000 casos suspeitos de microcefalia (aproximadamente 20 casos por cada 10.000 nascidos vivos) foram registrados no Ministério da Saúde por

magnitude do risco potencial e identificar outros possíveis fatores de risco.

Recentemente, o CDC testou amostras de duas gestações que terminaram em aborto e de dois recém-nascidos com microcefalia que faleceram logo após o parto. Os quatro casos ocorreram no Brasil e seus resultados de infecção pelo vírus zika foram positivos, o que indica que as crianças foram infectadas durante a gestação. O vírus zika estava presente no cérebro das crianças nascidas a termo, e as análises da sequência genética mostram que, nos quatro casos, era a mesma cepa do vírus zika em circulação no Brasil. As quatro mães relataram ter tido erupções cutâneas febris durante a gestação.†

As estratégias de prevenção estabelecidas pelo Ministério da Saúde incluem esforços agressivos para eliminar as áreas de

† <http://www.cdc.gov/media/releases/2016/t0116-zika-virus-travel.html>.

meio de um protocolo de notificação especial, sugerindo um acentuado crescimento na prevalência de nascimento, embora o próprio protocolo de notificação especial possa ter aumentado o número de casos registrados. Em segundo lugar, antes do alerta do Ministério da Saúde em novembro, apesar de haver registros de descrição de anomalias congênitas, o perímetro cefálico das crianças não era rotineiramente registrado. Consequentemente, é possível que casos leves de microcefalia possam não ter sido registrados. Desde o alerta do Ministério da Saúde e da respectiva cobertura do surto pela mídia, a vigilância da microcefalia e o número de médicos relatando casos suspeitos aumentaram. Em terceiro lugar, o fato de a infecção pelo vírus zika nas crianças e nas mães não ter sido confirmada em laboratório, o histórico de erupções cutâneas não específicas durante a gestação está sujeito a um viés de memória e pode ser resultado de uma classificação incorreta da exposição potencial ao vírus zika. Finalmente, este boletim não comenta sobre outros traços característicos de infecções intrauterinas como hepatoesplenomegalia, erupções cutâneas e coriorretinite, ou sobre outras características registradas em casos com indícios de zika, incluindo perda de audição, manchas brancas e dificuldades de deglutição.

A partir de janeiro de 2016, a transmissão autóctone do vírus zika foi confirmada em 19 países nas Américas, além do Brasil (10). Apesar de outros países das Américas como o Uruguai e a Argentina não terem registrado a transmissão autóctone do vírus zika, a presença de um vetor competente, o *Ae. aegypti*, nesses países apresenta um risco potencial de propagação do vírus.

Créditos

Patricia S. Sousa, Luciana S.S. Melo, Elza C.C.S. Barros, Brazilian Medical Genetics Society–Zika Embryopathy Task (SBGM–ZETF), Maranhão; Tirzah Lajus, SBGM–ZETF, Rio Grande do Norte; Bethânia F.R. Ribeiro, SBGM–ZETF, Acre; Luiz Carlos Santana da Silva, Gloria Colonelli, SBGM–ZETF, Pará; Larissa S.M. Bueno, Angelina X. Acosta, Joanna G.C. Meira, Manoel Sarno, SBGM–ZETF, Bahia; Liane Giuliani, SBGM–ZETF, Mato Grosso do Sul; Cynthia A.M.S. Pacheco, Claudia N. Barbosa, Sheila M. Pone, Patricia S. Correia, SBGM–ZETF, Rio de Janeiro; Antonio F. Moron, Amelia M.N. Santos, Ana Beatriz Alvarez Perez, Rayana E. Maia, Victor E.F. Ferraz, SBGM–ZETF, São Paulo; Tani M.S. Ranieri, Andre A. Silva, Fernanda S.L. Vianna, Alberto Abeche, Julio Cesar L. Leite, SBGM–ZETF, Rio Grande do Sul; Mariela Larrandaburu, SBGM–ZETF, Uruguay.

¹Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Brazil; ²Hospital Infantil Albert Sabin, Fortaleza, CE, Brazil; ³Universidade Federal de Pernambuco, Brazil; ⁴Fundação Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro, Brazil; ⁵University of Campinas, Sao Paulo, Brazil; ⁶Hospital Infantil Juvencio Mattos, Maranhao, Brazil; ⁷Universidade Potiguar, Rio Grande do Norte, Brazil; ⁸University of Sao Paulo, Ribeirao Preto, Brazil; ⁹Secretaria de Estado da Saúde do Espírito Santo, Brazil; ¹⁰Universidade Federal de Sao Paulo, Brazil; ¹¹Centro Universitário do Estado do Pará, Brazil; ¹²Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Brazil; ¹³Hospital de Clinicas de Porto Alegre, Brazil; ¹⁴Brazilian Medical Genetics Society–Zika Embryopathy Task Force.

Autor correspondente: Lavinia Schuler-Faccini, lavinia.faccini@ufrgs.br, 55-51-9975-6770.

Referências

1. Campos GS, Bandeira AC, Sardi SI. Zika virus outbreak, Bahia, Brazil. *Emerg Infect Dis* 2015;21:1885–6. <http://dx.doi.org/10.3201/eid2110.150847>. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26401719?dopt=Abstract>.
2. Pan American Health Organization. Epidemiological alert. Increase in microcephaly in the northeast of Brazil—epidemiological alert. Washington DC: World Health Organization, Pan American Health Organization; 2015. http://www.paho.org/hq/index.php?option=com_docman&task=doc_view&Itemid=270&gid=32636&lang=en.
3. Pan American Health Organization. Neurological syndrome, congenital malformations, and Zika virus infection. Implications for public health in the Americas—epidemiological alert. Washington DC: World Health Organization, Pan American Health Organization; 2015. http://www.paho.org/hq/index.php?option=com_docman&task=doc_view&Itemid=270&gid=32405&lang=en.
4. European Centre for Disease Prevention and Control. Rapid risk assessment: microcephaly in Brazil potentially linked to the Zika virus epidemic. Stockholm, Sweden: European Centre for Disease Prevention and Control; 2015. <http://ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/zika-microcephaly-Brazil-rapid-risk-assessment-Nov-2015.pdf>.
5. CDC. Recognizing, managing, and reporting Zika virus infections in travelers returning from Central America, South America, the Caribbean, and Mexico. CDC Health Advisory. Atlanta, GA: US Department of Health and Human Services, CDC; 2016. <http://emergency.cdc.gov/han/han00385.asp>.
6. Hall JG. Arthrogryposis multiplex congenita: etiology, genetics, classification, diagnostic approach, and general aspects. *J Pediatr Orthop B* 1997;6:159–66. <http://dx.doi.org/10.1097/01202412-199707000-00002>. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9260643?dopt=Abstract>.
7. Lanciotti RS, Kosoy OL, Laven JJ, et al. Genetic and serologic properties of Zika virus associated with an epidemic, Yap State, Micronesia, 2007. *Emerg Infect Dis* 2008;14:1232–9. <http://dx.doi.org/10.3201/eid1408.080287>. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18680646?dopt=Abstract>.
8. Silasi M, Cardenas I, Kwon JY, Racicot K, Aldo P, Mor G. Viral infections during pregnancy. *Am J Reprod Immunol* 2015;73:199–213. <http://dx.doi.org/10.1111/aji.12355>. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25582523?dopt=Abstract>.
9. EUROCAT European Surveillance of Congenital Anomalies. Prevalence tables. Ispra, Italy: EUROCAT European Surveillance of Congenital Anomalies; 2015. <http://www.eurocat-network.eu/accessprevalencedata/prevalencetables>.
10. Hennessey M, Fischer M, Staples JE. Zika virus spreads to new areas—region of the Americas, May 2015–January 2016. *MMWR Morb Mortal Wkly* 2016;65(3).