

**UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO  
FACULDADE DE MEDICINA DE RIBEIRÃO PRETO  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM GINECOLOGIA E OBSTETRÍCIA**

**MARÍLIA CAROLINA RAZERA MORO**

**ESTRATÉGIA DE ENFRENTAMENTO DA EPIDEMIA PELO VÍRUS ZIKA EM  
GESTANTES NA CIDADE DE RIBEIRÃO PRETO – SÃO PAULO, BRASIL**

**RIBEIRÃO PRETO  
2022**

**MARÍLIA CAROLINA RAZERA MORO**

Estratégia de enfrentamento da epidemia pelo vírus Zika em gestantes na cidade de  
Ribeirão Preto – São Paulo, Brasil

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-graduação em Ginecologia e Obstetrícia, da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo para a obtenção do Título de Mestre em Ciências.

Versão corrigida. A versão original encontra-se disponível tanto na Biblioteca da Unidade que aloja o Programa, quanto na Biblioteca Digital de Teses e Dissertações da USP (BDTD).

Área de Concentração: Ginecologia e Obstetrícia

Opção: Tocoginecologia

Orientador: Prof. Dr. Geraldo Duarte

**RIBEIRÃO PRETO  
2022**

Autorizo a reprodução e divulgação total ou parcial deste trabalho, por qualquer meio convencional ou eletrônico, para fins de estudo e pesquisa, desde que citada a fonte.

Moro, Marília Carolina Razera

Estratégia de enfrentamento da epidemia pelo vírus Zika em gestantes na cidade de Ribeirão Preto – São Paulo, Brasil. Ribeirão Preto, 2022.

72 p.: il.; 30 cm

Dissertação de Mestrado, apresentada à Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto/USP. Área de Concentração: Ginecologia e Obstetrícia. Opção: Tocoginecologia.

Orientador: Duarte, Geraldo

1. Infecção por Zika vírus. 2. Gravidez. 3. Transmissão Vertical de Doenças Infecciosas. 4. Anormalidades Congênitas. 5. Prognóstico. 6. Atenção Primária à Saúde. 7. Atenção Terciária à Saúde.

Nome: Moro, Marília Carolina Razera

Título: Estratégia de enfrentamento da epidemia pelo vírus Zika em gestantes na cidade de Ribeirão Preto – São Paulo, Brasil

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-graduação em Ginecologia e Obstetrícia da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo para obtenção do Título de Mestre em Ciências.

Área de Concentração: Ginecologia e Obstetrícia

Opção: Tocoginecologia

Data da Aprovação: 03/11/2022

Banca Examinadora

Prof.(a). Dr(a).: Geraldo Duarte

Instituição: FMRP-USP

Julgamento: \_\_\_\_\_

Prof.(a). Dr(a).: Rodrigo de Carvalho Santana

Instituição: FMRP-USP

Julgamento: \_\_\_\_\_

Prof.(a). Dr(a).: Angelica Espinosa Barbosa Miranda

Instituição: UFES

Julgamento: \_\_\_\_\_

## **DEDICATÓRIA**

À minha família (marido, filhos e mãe), que são as pessoas mais importantes da minha vida.

Ao Dr. Geraldo Duarte e ao Dr. Conrado Milano Coutinho, profissionais que admiro profundamente e que foram essenciais para a realização desse trabalho.

## AGRADECIMENTOS

A Deus, primeiramente, por me agradecer com a realização de tantos sonhos, por me confortar nas horas de dúvidas, por colocar em meu caminho pessoas boas, especiais e inspiradoras, por permitir que eu acerte, erre e engrandeça com os aprendizados, por me abençoar com a chegada dos meus filhos, tão desejados e amados, durante o processo de realização da tese de mestrado. Ainda não descobri o que fiz para merecer tanto!

Ao meu amado marido, Fábio Nunes Mucke, por ser meu porto seguro, me incentivar e me dar suporte para eu realizar tudo a que me proponho e que me faz feliz, além de sempre me lembrar o quão capaz eu sou e posso ser. Com toda certeza, dividir a vida com você é um privilégio e uma felicidade imensa.

Aos meus filhos, Laura e Eduardo, meus motivos diários para querer ser uma mulher, mãe, esposa e profissional cada vez melhor. Quero muito que possam se orgulhar de mim algum dia. Vocês são o meu maior sonho realizado e a razão da minha felicidade.

À minha mãe, Maria Helena Razera, que fez o possível e o impossível sempre por mim, contribuindo fortemente para que eu pudesse me tornar a pessoa que sou, que cuidou dos meus filhos em diversos momentos para que eu pudesse me dedicar ao trabalho, sempre com alegria, disposição e muito amor, e que me fortaleceu com palavras sábias e de incentivo. Nunca conseguirei expressar fidedignamente o quanto sou grata ou o quão importante você é na minha vida, mas, se me permite, deixo aqui registrado minha eterna admiração, gratidão e amor por você.

Aos meus sogros, Maria Helena Nunes e João Ângelo Everaldo Mucke, por todo o apoio e carinho, por me ajudarem com as crianças com tanto amor e por se fazerem sempre presentes em nossas vidas.

Às pacientes que realizaram seguimento de pré-natal no AZIG, por depositarem confiança no nosso trabalho em um momento de tanta incerteza e medo, frente a nova infecção durante a gestação.

Ao meu orientador, Professor Doutor Geraldo Duarte, por todo o incentivo à pesquisa que me ofereceu desde a graduação até os dias atuais, por ter sido um dos principais responsáveis pela minha feliz escolha na especialidade de Ginecologia e Obstetrícia e por toda a sua dedicação e paciência em me orientar neste trabalho. Sim, pensei em desistir algumas vezes, mas bastava conversar com ele, ouvir suas

palavras acolhedoras e entusiastas da pesquisa, que interromper o processo deixava de ser uma opção. Obrigada por nunca desistir de mim. Deixo aqui também minha total admiração pelo profissional exemplar e inspirador que é.

Ao Doutor Conrado Milani Coutinho, que sempre me apoiou, incentivou e se fez presente, com toda disposição, calma e paciência. É muito tranquilizador ter o senhor por perto. Esse trabalho não teria sido possível sem a sua imensa ajuda. Obrigada pela disponibilidade de sempre e amizade.

À amiga e parceira de residência, Dra Greici Schroeder, que participou do atendimento de grande parte das gestantes junto a mim e foi também responsável pela possibilidade da coleta dos dados.

À minha colega, Ana Cláudia Rabelo, pelas revisões de parte gráfica, ortográfica, gramatical, formatação da dissertação e do artigo.

A toda equipe do estudo NATZIG.

À Suleimy, que com seus conhecimentos de estatística permitiu com que chegássemos às conclusões do trabalho.

À Suelen, pela sua disponibilidade e todo o auxílio ofertado.

À minha colega de trabalho, Dra. Bruna Sesma Barreto, que se tornou uma grande amiga nesses anos. Obrigada por ter sido ouvido, por ter me acolhido, me incentivado e por várias vezes ter permitido minha dedicação à tese de mestrado, me substituindo no consultório. Sua generosidade é grandiosa, admirável e inspiradora,

À minha amiga/irmã, Mayara Sembenelli, por ter me aguentado todos esses anos, e espero que os que virão também. Obrigada pela parceria, pelas inúmeras trocas de mensagens na madrugada e ao longo de todo o dia, pelas experiências compartilhadas, por acreditar em mim e me falar isso em diversos momentos nos quais eu precisava ouvir.

A toda equipe do Departamento de Ginecologia e Obstetrícia da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo (docentes e contratados), os quais foram responsáveis pela minha formação acadêmica.

A todos os funcionários do Departamento de Ginecologia e Obstetrícia da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo, por toda ajuda quando necessária.

À Comissão de Pós-graduação em Tocoginecologia, pela oportunidade em poder realizar meu mestrado neste setor.

O presente trabalho foi realizado com apoio da Coordenação de

Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior - Brasil (CAPES), por meio do Programa de Excelência Acadêmica (PROEX).



## LISTA DE FIGURAS

|  |    |
|--|----|
| Figura 1 – Distribuição percentual das manifestações clínicas diagnosticadas em 189 gestantes infectadas pelo ZIKV .....                           | 34 |
| Figura 2 - Distribuição percentual das 189 gestantes infectadas pelo ZIKV segundo a cidade de origem .....   | 35 |
| Figura 3 - Distribuição percentual de 189 gestantes infectadas pelo ZIKV segundo a faixa etária .....  | 36 |
| Figura 4 - Distribuição percentual das 189 gestantes infectadas pelo ZIKV segundo a paridade.....  | 36 |
| Figura 5 - Distribuição percentual de 189 gestantes infectadas pelo ZIKV segundo a presença de doenças concomitantes.....                          | 37 |
| Figura 6 - Distribuição numérica de 189 gestantes infectadas pelo ZIKV segundo a idade gestacional do aparecimento das manifestações clínicas..... | 39 |
| Figura 7 - Distribuição numérica de alterações ultrassonográficas sugestivas de microcefalia durante o pré-natal e confirmadas ao nascimento.....  | 40 |
| Figura 8 - Distribuição percentual das alterações ultrassonográficas em fetos de mães infectadas pelo ZIKV .....                                   | 40 |

## LISTA DE TABELAS

|  |    |
|--|----|
| Tabela 1 - Distribuição numérica das principais alterações ultrassonográficas encontradas em fetos de 189 mães infectadas pelo ZIKV .....                    | 41 |
| Tabela 2 - Presença de malformações do SNC dos neonatos segundo o trimestre gestacional da infecção materna pelo ZIKV.....                                   | 42 |
| Tabela 3 - Cálculo do risco de malformação do SNC dos neonatos considerando os trimestres gestacionais de ocorrência de infecção materna pelo ZIKV.....      | 42 |
| Tabela 4 - Relação entre a presença de malformação do SNC dos neonatos, microcefalia e resultados do exame neurológico inicial .....                         | 43 |
| Tabela 5 - Resultados da gravidez de 189 mulheres com infecção confirmada por ZIKV que compareceram ao AZIG em comparação com outras populações em 2016..... | 44 |

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

|            |  |
|------------|--|
| AZIG       | Ambulatório de Gestantes com Infecção Pelo Vírus Zika  |
| CAPES      | Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior  |
| CC         | Circunferência Cefálica  |
| CDC        | Centro de Controle e Prevenção de Doenças (do Inglês: <i>Centers for Diseases Control and Prevention</i> ) |
| CEP        | Comitê de Ética em Pesquisa  |
| CHIKV      | Vírus Chikungunya  |
| DENV       | Vírus Dengue   |
| FEBRASGO   | Federação Brasileira das Sociedades de Ginecologia e Obstetrícia   |
| HC-FMRPUSP | Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo              |
| HIV        | Vírus da Imunodeficiência Humana   |
| HTLV 1/2   | Vírus Linfotrópico de Células T Humanas  |
| IgG        | Imunoglobulina G   |
| IgM        | Imunoglobulina M   |
| NS1        | Proteína não estrutural  |
| OMS        | Organização Mundial de Saúde   |
| OPAS       | Organização Panamericana de Saúde  |
| PROEX      | Programa de Excelência Acadêmica   |
| RCIU       | Restrição de Crescimento Intrauterino  |
| RT-PCR     | Reação em Cadeia da Polimerase (do Inglês: <i>Reverse Transcription Polymerase Chain Reaction</i> )        |
| SAME       | Serviço de Arquivo Médico  |
| SCZ        | Síndrome de Infecção Congênita pelo Zikv   |
| SEMIGO     | Setor de Moléstias Infectocontagiosas  |
| SINASC     | Sistema de Informações Sobre Nascidos Vivos  |
| SNC        | Sistema Nervoso Central  |
| STORCH     | Sífilis, Toxoplasmose, Rubéola, Citomegalovírus e Herpes Vírus   |
| SUS        | Sistema Único de Saúde   |
| UBS        | Unidades Básicas de Saúde  |
| ZIKV       | Vírus Zika   |

## RESUMO

MORO, Marília Carolina Razera. **Estratégia de enfrentamento da epidemia pelo vírus Zika em gestantes na cidade de Ribeirão Preto – São Paulo, Brasil.** 2022. 72p. Dissertação (Mestrado em Ciências) – Departamento de Ginecologia e Obstetrícia, Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2022.

**Introdução:** O pico epidêmico da infecção pelo vírus Zika (ZIKV) ocorrido no Brasil entre 2015 e 2016 apresentou reflexos também sobre a frequência desta infecção entre gestantes. Sem dúvidas, a maior preocupação da infecção em gestantes é a transmissão vertical do vírus e o comprometimento do sistema nervoso central destas crianças. Como não havia protocolos assistenciais para cuidado pré-natal e obstétrico destas gestantes, fez-se necessário o rápido estabelecimento de guias e normas para orientar o cuidado destas mulheres e de seus filhos. **Objetivo:** Avaliar o enfrentamento institucional no cuidado às gestantes infectadas pelo ZIKV, considerando o impacto sobre o prognóstico gestacional e aferição dos efeitos benéficos da assistência pré-natal e obstétrica treinada especificamente para o cuidado dessas gestantes, com base em protocolo desenhado para esta finalidade. **Métodos:** Estudo observacional retrospectivo de gestantes infectadas pelo ZIKV durante o pico epidêmico dessa infecção no Brasil. Todas as 189 gestantes avaliadas neste estudo tiveram a infecção pelo ZIKV confirmada pelo RT-PCR (sangue, urina ou líquido amniótico) e realizaram seus partos no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo (HC-FMRPUSP), entre novembro de 2015 até setembro de 2016. Foram avaliados os efeitos dessa infecção sobre o prognóstico gestacional considerando o trimestre gestacional em que ocorreu a infecção. Também foram avaliados os resultados da assistência pré-natal e do parto dessas gestantes prestada por profissionais treinados para este atendimento, segundo protocolo assistencial específico para esta situação. A análise estatística foi realizada utilizando recursos do *software* SAS (versão 9.4). Foram utilizados os testes do qui-quadrado e exato de Fisher, o cálculo de *Odds Ratio* e intervalo de confiança de 95%. **Resultados:** Verificou-se que o exantema foi a manifestação clínica mais frequente (93,7%) indicando a possibilidade da infecção pelo ZIKV. O diagnóstico da infecção foi confirmado utilizando RT-PCR sanguíneo em 92,6% das pacientes, na urina em 6,9% e 0,5% no líquido amniótico. Foi observado que as malformações do sistema nervoso central (SNC) associaram-se fortemente com a ocorrência da infecção no primeiro trimestre gestacional (OR: 12,1; IC95% 3,1-46,2 e  $p < 0,0001$ ), sendo lideradas pela microcefalia em 13/15 casos (86,7%). Comparando os resultados gestacionais com aqueles divulgados nos bancos de dados do Sistema de Informações Sobre Nascidos Vivos (SINASC), do município de Ribeirão Preto, da coorte *Natural History of Zika Virus Infection in Gestation* (NATZIG) e do próprio HC-FMRPUSP, não houve diferença estatisticamente significativa, apesar de alguns considerarem gestações de alto e baixo risco. No entanto, a taxa de cesárea foi de 30,2%, estatisticamente inferior àquelas observadas nos bancos de dados utilizados para esta comparação ( $p < 0,0001$ ). **Conclusão:** Os resultados deste estudo permitem concluir que a infecção pelo ZIKV no primeiro trimestre gestacional associou-se fortemente com a presença de malformações graves do SNC, principalmente a microcefalia. Os resultados perinatais e a taxa de cesárea permitem inferir que o protocolo utilizado para seguimento destas gestantes foi bastante adequado para o cuidado de gestantes infectadas pelo ZIKV em nosso meio.

Palavras-chave: Infecção por Zika vírus. Gravidez. Transmissão Vertical de Doenças Infecciosas. Anormalidades Congênitas. Prognóstico. Atenção Primária à Saúde. Atenção Terciária à Saúde.

## ABSTRACT

MORO, Marília Carolina Razera. Report of the strategy adopted for the Zika virus epidemic in pregnant women in the city of Ribeirão Preto – São Paulo, Brazil. 2022. 72p. Dissertação (Mestrado em Ciências) – Obstetrics and Gynecologic Department, Ribeirão Preto Medical School, University of São Paulo, Ribeirão Preto, 2022.

**Introduction:** The epidemic peak of Zika virus (ZIKV) infection that occurred in Brazil between 2015 and 2016 also reflected on the frequency of this infection among pregnant women. Undoubtedly, the biggest concern of infection in pregnant women is the vertical transmission of the virus and the compromise of the central nervous system of these children. As there were no care protocols for prenatal and obstetric care of these pregnant women, it was necessary to quickly establish guides and norms to guide the care of these women and their children. **Objective:** To evaluate the institutional confrontation in the care of pregnant women infected by ZIKV, considering the impact on the gestational prognosis and measuring the beneficial effects of prenatal and obstetric care specifically trained for the care of these pregnant women, based on a protocol designed for this purpose. **Methods:** Retrospective observational study of pregnant women infected with ZIKV during the epidemic peak of this infection in Brazil. All 189 pregnant women evaluated in this study had ZIKV infection confirmed by RT-PCR (blood, urine or amniotic fluid) and delivered at the Hospital das Clínicas of the Faculty of Medicine of Ribeirão Preto, University of São Paulo (HC-FMRPUSP), between November 2015 and September 2016. The effects of this infection on the gestational prognosis were evaluated considering the gestational trimester in which the infection occurred. We also evaluated the results of prenatal care and childbirth of these pregnant women provided by professionals trained for this service, according to a specific care protocol for this situation. Statistical analysis was performed using SAS software resources (version 9.4). The chi-square and Fisher's exact tests, the Odds Ratio calculation and 95% confidence interval were used. **Results:** Exanthema was found to be the most frequent clinical manifestation (93.7%) indicating the possibility of ZIKV infection. The diagnosis of infection was confirmed using RT-PCR in blood in 92.6% of patients, in urine in 6.9% and 0.5% in amniotic fluid. It was observed malformations of the central nervous system (CNS) were strongly associated with the occurrence of infection in the first trimester of pregnancy (OR: 12.1; 95%CI 3.1-46.2 and  $p < 0.0001$ ), with led by microcephaly in 13/15 cases (86.7%). Comparing the gestational results with those published in the databases of the Information System on Live Births (SINASC), in the city of Ribeirão Preto, in the Natural History of Zika Virus Infection in Gestation (NATZIG) cohort and in the HC-FMRPUSP itself, there was no statistically significant difference, although some consider pregnancies to be high and low risk. However, the cesarean rate was 30.2%, statistically lower than those observed in the databases used for this comparison ( $p < 0.0001$ ). **Conclusion:** The results of this study allow us to conclude that ZIKV infection in the first gestational trimester was strongly associated with the presence of severe CNS malformations, especially microcephaly. The perinatal results and the cesarean section rate allow us to infer that the protocol used to monitor these pregnant women was quite adequate for the care of pregnant women infected with ZIKV in our country.

**Keywords:** Zika virus infection. Pregnancy. Vertical transmission of infectious diseases. Congenital abnormalities. Prognosis. Primary health care. Tertiary health care.

## SUMÁRIO

|   |           |
|---|-----------|
| <b>1 INTRODUÇÃO</b> .....                                 | <b>16</b> |
| 1.1 O ZIKV.....   | 17        |
| 1.2 Transmissão e patogênese .....                        | 17        |
| 1.3 Manifestações clínicas .....                          | 18        |
| 1.4 Diagnóstico clínico .....                             | 19        |
| 1.5 Diagnóstico laboratorial .....                        | 19        |
| 1.6 Tratamento .....                                      | 20        |
| <b>2 JUSTIFICATIVA</b> .....                              | <b>22</b> |
| <b>3 OBJETIVOS</b> .....                                  | <b>24</b> |
| 3.1 Objetivo geral .....                                  | 24        |
| 3.2 Objetivos específicos .....                           | 24        |
| <b>4 MATERIAL E MÉTODOS</b> .....                         | <b>26</b> |
| 4.1 Tipo de estudo.....                                   | 26        |
| 4.2 Aspectos éticos .....                                 | 26        |
| 4.3 Local do estudo .....                                 | 26        |
| 4.4 Amostragem .....                                      | 28        |
| 4.5 Definições práticas .....                             | 28        |
| 4.6 Procedimentos do estudo.....                          | 29        |
| 4.7 Revisão de prontuários.....                           | 31        |
| 4.8 Análise estatística .....                             | 31        |
| 4.9 Financiamento.....                                    | 31        |
| <b>5 RESULTADOS</b> .....                                 | <b>33</b> |
| <b>6 DISCUSSÃO</b> .....                                  | <b>46</b> |
| <b>7 ASPECTOS RELEVANTES E LIMITANTES DO ESTUDO</b> ..... | <b>55</b> |
| 7.1 Aspectos relevantes .....                             | 55        |
| 7.2 Aspectos limitantes .....                             | 55        |
| <b>8 CONCLUSÕES</b> .....                                 | <b>57</b> |
| <b>BIBLIOGRAFIA</b> .....                                 | <b>59</b> |
| <b>ANEXO</b> .....  | <b>67</b> |
| <b>APÊNDICES</b> .....                                    | <b>69</b> |

# *Introdução*



## 1 INTRODUÇÃO

Durante uma pesquisa sobre febre amarela em macacos *Rhesus*, realizada em 1947 na Uganda, foi identificado um vírus até então desconhecido, cuja descrição na literatura só ocorreu em 1952.<sup>1,2</sup> Como este projeto da Fundação Rockefeller foi desenvolvido pelo *Virus Research Institute* em uma Floresta chamada *Zika Forest*, os pesquisadores decidiram chamar este novo microrganismo de vírus Zika (ZIKV) em homenagem ao local de sua descoberta.<sup>3</sup> No entanto, sua popularização e destaque mundial foram observados mais de meio século depois. A trajetória do vírus em humanos foi confirmada em surtos esparsos inicialmente, até acarretar acometimento de um grande número de pessoas e na associação com complicações graves no desenvolvimento de fetos cujas mães foram acometidas pela doença durante a gravidez.<sup>4</sup>

Inicialmente, foi descrito que o primeiro caso documentado de infecção pelo ZIKV em humanos ocorreu na Nigéria em 1954.<sup>5</sup> Posteriormente, demonstrou-se que não se tratava de uma infecção por ZIKV e sim pelo *Spondweni virus*. Atualmente, acredita-se que a primeira infecção pelo ZIKV em humanos tenha sido identificada na Uganda em 1964.<sup>6</sup>

Casos isolados foram descritos em vários países, até que, em 2007, houve um surto em várias ilhas do Estado de Yap (Oceano Pacífico), acometendo 70% da população e nos Estados Federados da Micronésia.<sup>7</sup> Em 2013 e 2014 um novo surto foi registrado, dessa vez na Polinésia Francesa.<sup>8</sup> Em 2015 o vírus chegou ao Brasil, o primeiro país no qual a infecção pelo ZIKV foi relacionada com casos de microcefalia.<sup>9</sup> Na época, o grande número de pessoas infectadas e de complicações levaram a Organização Mundial de Saúde (OMS) a declarar a infecção pelo ZIKV como uma emergência internacional.<sup>10</sup>

No Brasil, o primeiro surto da infecção pelo ZIKV confirmado se deu em março/2015 e foi notificado em Camaçari-BA.<sup>11</sup> Desde então novos surtos foram relatados no país no mesmo ano e no ano seguinte, notadamente nas regiões nordeste e sudeste. A partir de fevereiro de 2016 a doença tornou-se de notificação compulsória, o que facilitou a coleta de dados a respeito da epidemia.<sup>12</sup>

## 1.1 O ZIKV

O ZIKV é um arbovírus pertencente à família Flaviviridae, gênero *Flavivirus*,<sup>13</sup> cujo material genético é composto por RNA de sentido positivo, com genoma de 10,7 kb e 7 proteínas não estruturais.<sup>14</sup> Até o momento são conhecidas e descritas duas linhagens do ZIKV: uma africana e outra asiática. A transmissão da linhagem africana foi limitada à circulação entre primatas não humanos e mosquitos *Aedes* silvestres com casos esporádicos de infecção em humanos.<sup>15</sup> Paralelamente à migração do vírus para a Ásia, as adaptações genômicas e a transmissão por um mosquito adaptado ao homem fizeram a doença emergir na espécie humana, modificando também o seu potencial patogênico.<sup>4,16</sup>

## 1.2 Transmissão e patogênese

A transmissão do ZIKV em humanos se faz principalmente por meio da picada de um mosquito infectado do gênero *Aedes*. No Brasil o principal é o *Aedes aegypti*.<sup>17,18</sup> Devido às mudanças climáticas, ao crescimento populacional e à urbanização, a distribuição geográfica desse mosquito tende a se ampliar.<sup>19</sup> Por isso, o combate ao mosquito seria o método mais lógico de prevenção da doença, mas as dificuldades para isso são enormes. Complementando, vale lembrar que a transmissão da doença em questão não se limita à picada do mosquito infectado e pode ocorrer por exposição sexual (vaginal, anal e sexo oral),<sup>20</sup> transmissão vertical,<sup>21</sup> por transfusão de sangue,<sup>22,23</sup> transplante de órgãos e exposição laboratorial. Apesar de ter sido comprovada a transmissão via sexual do ZIKV entre homens e mulheres (nas várias preferências e manifestações da sexualidade), ela foi mais frequentemente documentada quando ocorrida do homem para a mulher.<sup>24–26</sup> Nestes casos o homem infectado pode ser tanto assintomático quanto sintomático. O RNA do ZIKV foi identificado no sêmen até 370 dias após o início da doença, porém a liberação de partículas virais viáveis é rara após 30 dias de infecção.<sup>27</sup>

A transmissão materno-fetal também independe da presença de sintomas maternos e pode ocorrer em qualquer trimestre da gestação.<sup>28–31</sup> Apesar da presença de partículas virais no leite materno, não foi comprovada a transmissão da infecção pelo leite. Por isto, a OMS recomenda a manutenção do aleitamento materno por puérperas com diagnóstico de infecção por ZIKV, independente de contaminação

perinatal.<sup>32-36</sup> Na urina, lágrima e saliva, o vírus também foi identificado, no entanto, até o momento, não é possível atribuir risco de transmissão da infecção por essas vias.<sup>34</sup>

Acredita-se que, como a maioria dos *Flavivirus*, o ZIKV replique dentro dos dendritos da pele, no local de inoculação. A partir daí se espalha pelos nódulos linfáticos regionais e, em seguida, chega à corrente sanguínea.<sup>37,38</sup>

### **1.3 Manifestações clínicas**

A grande maioria dos pacientes infectados pelo ZIKV são assintomáticos (50 a 80% dos casos).<sup>14,15</sup> Nos casos sintomáticos, a infecção tem um período de incubação que varia entre 3 e 14 dias, mas as manifestações clínicas são consideradas leves na quase totalidade dos casos. Além disso, os sintomas são autolimitados, com duração de uma semana, e se manifestam principalmente como exantema, febre baixa, mialgia, artralgia e conjuntivite.<sup>7,14</sup>

Complicações graves relacionadas à infecção pelo ZIKV são infrequentes, porém há o risco de 0,03% de desenvolvimento de síndrome de Guillain-Barré.<sup>39</sup> Já se sabe também que o ZIKV infecta células progenitoras neurais corticais embrionárias humanas e em desenvolvimento, induzindo à parada de proliferação das mesmas<sup>7</sup> e à morte celular.<sup>40,41</sup> Isto explica os vários relatos de alterações neurológicas e microcefalia em recém-nascidos de mães que tiveram a infecção pelo ZIKV durante a gravidez. Como consequência, gestantes infectadas podem apresentar desde perdas gestacionais até alterações congênitas diferentes de outras infecções transplacentárias por serem restritas ao sistema nervoso central.<sup>42,43</sup>

A síndrome de infecção congênita pelo ZIKV (SCZ) caracteriza-se por lesões do sistema nervoso central, muitas delas resultando em microcefalia. Dentre estas alterações podem ser observadas calcificações intracranianas, ventriculomegalia, afilamento cortical, lesões medulares, artrogripose, alterações auditivas e oculares graves.<sup>28,43-49</sup> Infelizmente, até mesmo os recém-nascidos de mulheres infectadas quando gestantes, mesmo sem alterações detectáveis ao nascimento, podem apresentar complicações no período pós-natal.<sup>21,50-52</sup>

### **1.4 Diagnóstico clínico**

Por ser uma doença com manifestação de sintomas inespecíficos e presentes também em outras arboviroses, o diagnóstico clínico da infecção pelo ZIKV pode ser dificultado. Esse diagnóstico se baseia nas informações da anamnese, das informações epidemiológicas e do exame físico. No Brasil, os principais diagnósticos diferenciais são feitos com as infecções causadas pelos vírus da dengue (DENV) e da chikungunya (CHIKV).<sup>53</sup> Importante lembrar de outras causas de exantema, a exemplo da alergia medicamentosa, e exposição a outras substâncias alergênicas.<sup>54</sup> Também adquire importância a investigação, na gestante, de outras infecções como toxoplasmose, infecção pelo vírus herpes, sífilis, rubéola e citomegalovírus.<sup>18</sup>

### **1.5 Diagnóstico laboratorial**

O diagnóstico laboratorial durante a infecção aguda pelo ZIKV se baseia na detecção do RNA viral pela reação em cadeia da polimerase, mediada por transcrição reversa (*reverse transcription polymerase chain reaction* – RT-PCR) em soro ou sangue até sete dias após o início dos sintomas. Depois deste período as taxas de negatividade elevam-se objetivamente. Por sua vez, a pesquisa do RNA viral na urina pode ser identificada até o 14º dia após o início dos sintomas.<sup>46,54</sup> Embora existam casos em que o RNA viral pode ser detectado por mais tempo, tanto no soro como na urina, essa possibilidade não colabora para o diagnóstico da fase aguda da doença.<sup>55</sup>

Nos casos de manifestações clínicas compatíveis com infecção pelo ZIKV, com resultado negativo no exame diagnóstico por RT-PCR, ou se já transcorreram mais de sete dias desde o início dos sintomas (com RT-PCR sanguíneo e urinário negativos), o diagnóstico pode ser realizado utilizando exame sorológico visando identificar imunoglobulina M (IgM) contra o ZIKV e contra o DENV. A IgM pode ser detectada, em média, a partir do 8º dia, e a imunoglobulina G (IgG), a partir do 14º-17º dias após o início da infecção. Todo teste sorológico deve ser interpretado com cautela, visto o elevado número de reações cruzadas com outros *Flavivirus*.<sup>56,57</sup> Há relatos de identidade no nível de aminoácidos entre o ZIKV e o DENV de 45%, e um pouco menor entre o ZIKV e o vírus da Febre Amarela.<sup>58</sup>

No caso de o resultado da sorologia ser negativo para o ZIKV e DENV, descarta-se a infecção por ambos. Se algum dos dois for positivo, uma possibilidade

diagnóstica é o teste por neutralização de redução em placas. Um dos problemas deste teste é sua acessibilidade e o tempo demandado para o resultado. Havendo possibilidades de sua realização e se a redução for  $>10$  para o DENV e  $<10$  para o ZIKV, confirma-se infecção por dengue. Se o resultado for  $>10$  para o ZIKV e  $<10$  para o DENV, confirma-se a infecção pelo ZIKV. Se for  $>10$  para os dois vírus, confirma-se infecção por *Flavivirus* (sem definir qual deles) e, se for  $<10$  para os dois, descartam-se as duas infecções.<sup>55</sup>

Com a finalidade de confirmar a suspeita clínica e epidemiológica de infecção pelo ZIKV durante a gravidez devem ser colhidas 3 amostras de sangue. A primeira para ser testada a identificação da proteína não estrutural NS-1, utilizada para o diagnóstico diferencial com dengue; a segunda amostra para avaliação de sífilis, toxoplasmose, rubéola, herpes tipo 2 e citomegalovírus; e a terceira amostra, por sua vez, tem a finalidade de confirmar a presença ou não do RNA do ZIKV.<sup>59</sup>

## **1.6 Tratamento**

O tratamento de pacientes infectados pelo ZIKV se limita ao controle dos sintomas, não havendo tratamento específico.<sup>30</sup> Até o momento, também não há vacina disponível. Sendo assim, a prevenção é a única forma de se evitar a doença.

*Justificativa*

## 2 JUSTIFICATIVA

Frente à epidemia de infecção pelo ZIKV no Brasil e ao perfil da epidemia causada pelo ZIKV em Ribeirão Preto e região no período de novembro de 2015 até setembro de 2016, notou-se variação em termos de incidência, manifestações clínicas maternas e agravos perinatais quando comparada com outras regiões do país. Uma avaliação neste sentido poderá servir de base para comparações futuras sobre a doença e suas complicações maternas e perinatais em gestantes de outras áreas onde não houve circulação tão elevada do vírus.

Por ser uma doença de descrição recente, não havia protocolos de atendimento pré-natal, e muitas estratégias assistenciais tiveram que ser criadas sem tempo suficiente para testar sua racionalidade. Cabe, portanto, uma análise crítica da assistência prestada e do protocolo adotado em busca de melhorias na qualidade do seguimento da atenção ao pré-natal e ao parto destas mulheres. Estas premissas sustentam a necessidade de sistematizar o que foi feito no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo (HC-FMRPUSP) entre 2015 e 2016, para servir como fonte de informações, visando o cuidado pré-natal e obstétrico destas mulheres na forma de protocolo. Em populações onde ocorre a distribuição endêmica do ZIKV, estas orientações sistematizadas possibilitam a preparação das unidades de saúde disponíveis para acolher a população acometida, a organização precoce do fluxo dessas pacientes, da equipe médica disponível, bem como da estrutura dos hospitais que prestarão assistência. Além disso, a importância desta proposta se consolida também como documento histórico, tornando público e oficial os dados obtidos no HC-FMRPUSP, no surto epidêmico de Zika no período de 2015 e 2016, ajudando a compor os dados estatísticos da epidemiologia da doença.

*Objetivos*



### **3 OBJETIVOS**

#### **3.1 Objetivo geral**

Avaliar a estratégia de enfrentamento da epidemia pelo vírus ZIKA em gestantes atendidas no HC-FMRPUSP durante o pico epidêmico ocorrido nos anos de 2015 e 2016.

#### **3.2 Objetivos específicos**

- a)** Avaliar aspectos clínicos e assistenciais de gestantes infectadas pelo ZIKV;
- b)** Associar a idade gestacional na qual ocorreu a infecção com a presença de agravos fetais;
- c)** Descrever as alterações ultrassonográficas associadas à infecção fetal pelo ZIKV;
- d)** Avaliar tipo de parto e condições do recém-nascido ao nascimento;
- e)** Verificar a pertinência do protocolo assistencial adotado para as seguimento ambulatorial, parto e puerpério de gestantes e puérperas infectadas pelo ZIKV.

*Material e métodos*

## **4 MATERIAL E MÉTODOS**

### ***4.1 Tipo de estudo***

Estudo observacional, baseado na avaliação retrospectiva dos aspectos assistenciais maternos e do prognóstico gestacional.

### ***4.2 Aspectos éticos***

Antes do início do projeto, conforme Resolução 196/96 envolvendo pesquisas com seres humanos, este recebeu aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) do HC-FMRPUSP, processo nº 7404/2016 (Anexo A).

### ***4.3 Local do estudo***

O seguimento pré-natal especializado das gestantes infectadas pelo ZIKV foi priorizado no HC-FMRPUSP e fundamentou a criação de um ambulatório denominado Ambulatório de Gestantes com Infecção pelo Vírus Zika (AZIG), sob supervisão do Prof. Dr. Geraldo Duarte. Essas gestantes foram consideradas de alto risco materno-perinatal, dispensando a elas os cuidados preconizados no protocolo desenhado para esta situação (Quadro 1, Apêndices 1, 2, 3 e 4).

A análise retrospectiva dos prontuários médicos foi realizada no Serviço de Arquivo Médico (SAME) do HC-FMRPUSP.

Quadro 1 – Protocolo de atendimento pré-natal considerando a infecção pelo ZIKV

**Rastreo ecográfico no pré-natal de todas as gestantes**

- Exame ultrassonográfico e morfológico com  $\pm$  12 semanas;
- Exame ultrassonográfico e morfológico com  $\pm$  22 semanas;
- Exame ultrassonográfico com  $\pm$  32 semanas.

**Orientações gerais do pré-natal de todas as gestantes**

- Não há necessidade de rastreo com exames sorológicos ou biologia molecular para a pesquisa do ZIKV;
- Orientações gerais de pré-natal (mamas, estéticas, exercícios físicos, trabalho de parto, sinais de alerta, entre outros);
- Ácido fólico 0,4 mg/dia;
- Sulfato ferroso 300 mg/dia;
- Retornos: - até a 28<sup>a</sup> semana: retornos mensais;  
- da 28<sup>a</sup> até a 36<sup>a</sup> semana: retornos quinzenais;  
- da 36<sup>a</sup> até a 41<sup>a</sup> semana: retornos semanais.

**Rastreo de microcefalia em gestantes infectada pelo ZIKV**

- Exames ultrassonográficos mensais ou em períodos menores se houver necessidade.

**Orientações gerais do pré-natal de gestantes com ZIKV e feto não acometido**

- Suporte psicológico;
- Suporte para a assistência social;
- Amniocentese para diagnóstico de acometimento fetal com anuência da gestante;
- Via de parto de indicação obstétrica;
- Amamentação liberada.

**Orientações gerais do pré-natal de gestantes com ZIKV e feto acometido**

- Para estas gestantes, a vitalidade fetal deve iniciar com 28 semanas;
- Retornos quinzenais se feto acometido (ou mais frequentes se necessário);
- Usar corticoprofilaxia para o pulmão fetal nos casos mais graves;
- Orientar suporte pós-natal e estimular a busca de apoio social.

#### **4.4 Amostragem**

Com base nos atendimentos realizados e na revisão de prontuários, foram analisadas as informações de todas as gestantes que tiveram infecção confirmada pelo ZIKV, foram referenciadas para o AZIG do HC-FMRPUSP e tiveram os partos realizados no mesmo serviço no período entre novembro de 2015 até setembro de 2016. Estes foram os únicos critérios de inclusão considerados neste estudo.

No total, foram incluídas 189 mulheres grávidas com manifestações clínicas das arboviroses que tiveram infecção confirmada pelo ZIKV, utilizando o PCR-ZIKV detectado no sangue, urina ou líquido amniótico. Dessas pacientes, 188 foram diagnosticadas em unidades básicas de saúde (UBS) utilizando amostras sanguíneas (dentro de cinco dias dos sintomas) ou urinárias (dentro de 14 dias) obtidas para teste de PCR-ZIKV, os quais foram realizados pelo Instituto Adolfo Lutz em São Paulo-SP. Quatro gestantes com história clínica sugestiva de infecção foram encaminhadas tardiamente ao HC-FMRPUSP e submetidas à amniocentese, das quais uma delas foi positiva para o ZIKV e inserida na amostra, totalizando 189 gestantes.

#### **4.5 Definições práticas**

A rotina laboratorial básica e rotineira visando diagnóstico de infecções padronizadas no pré-natal do HC-FMRPUSP inclui sorologia para toxoplasmose, sífilis, rubéola, hepatites B e C, vírus da imunodeficiência humana (HIV) e o vírus linfotrópico de células T humanas 1/2 (HTLV 1/2). Para as gestantes nas quais foi diagnosticada alteração ultrassonográfica fetal, indicou-se avaliação laboratorial adicional para parvovírus B19, herpes vírus tipo II e citomegalovírus, doenças que potencialmente causam alterações possíveis de confundir o diagnóstico.<sup>49</sup>

A idade gestacional foi estimada em semanas completas.<sup>60</sup> Abortos espontâneos e natimortos foram definidos como perdas embrionárias ou fetais ocorridas antes e após 20 semanas de gravidez, respectivamente. O peso ao nascer e a circunferência cefálica (CC) foram classificados de acordo com o critério INTERGROWTH-21<sup>st</sup>,<sup>61</sup> conforme recomendação da Organização Panamericana de Saúde (OPAS). A microcefalia foi definida CC >2z pontuações abaixo da média apropriada para uma determinada idade, sexo e idade gestacional, e microcefalia grave foi definida como CC >3z pontuações abaixo desses padrões.<sup>61,62</sup> Fetos com

restrição de crescimento intrauterino (RCIU) foram assim classificados de acordo com conceito-consenso diagnóstico pré-definidos pelo Consenso Delphi.<sup>63</sup>

As anormalidades fetais foram definidas como potencialmente relacionadas à infecção congênita pelo ZIKV e classificadas temporalmente como transitórias, sugestivas ou duvidosas, até que o caso fosse diagnosticado com maior probabilidade de ser decorrente de transmissão vertical pelo ZIKV. Tanto o oligoâmnio quanto o polidrâmnio foram considerados como alterações transitórias quando foram diagnosticadas em algum momento durante a gravidez, porém com resolução antes do nascimento. A medida da CC que em algum momento das avaliações foi observada no percentil 5, porém com valores normais próximo ao nascimento, também foi considerada uma alteração transitória.

Foram agrupadas como alterações sugestivas aquelas que demonstraram medida da CC menor ou igual ao percentil 3 pela curva de INTERGROWTH-21st, alterações na morfologia do sistema nervoso central (SNC) ou possíveis consequências dessas.

Sobre as alterações consideradas duvidosas, agrupou-se alteração do volume amniótico no final da gravidez, RCIU (com ou sem alteração do *Doppler*), CC < percentil 3 resolvido durante a gravidez, insuficiência placentária com base nos parâmetros dopplervelocimétricos, presença do sinal de *golf ball*, prega nucal espessada e encurtamento dos ossos longos.

Posteriormente, o fenótipo SCZ típico foi definido por Honein et al.<sup>64</sup> como “anormalidades cerebrais com ou sem microcefalia”. Segundo essa classificação, combinando-a com a classificação de Pomar et al.,<sup>21</sup> considerando “complicações graves compatíveis com SCZ ou perda fetal” completou-se a caracterização dos casos da amostra aqui avaliada. Portanto, o caso de aborto no primeiro trimestre foi incluído como parte dos resultados adversos.

#### **4.6 Procedimentos do estudo**

O atendimento pré-natal no AZIG foi realizado por equipe fixa previamente treinada, facilitando a criação de vínculos com o serviço. Os exames ultrassonográficos foram realizados no dia dos retornos, evitando que a paciente voltasse ao Hospital somente para estes exames. A ultrassonografia foi utilizada com

a finalidade de rastrear lesões do SNC do feto e identificar o mais precocemente possível os marcadores sugestivos de SCZ.<sup>65</sup>

Além das avaliações básicas da ultrassonografia obstétrica, ênfase especial foi dispensada à avaliação do SNC do feto: CC, dilatação dos ventrículos cerebrais, calcificações parenquimatosas, periventriculares ou nos núcleos da base, porencefalia, lesões destrutivas, fossa posterior, alargamento do espaço subaracnoide e artrogripose (SCZ). Dentre os sinais inespecíficos, mas que podem ocorrer na vigência da infecção ZIKV em gestantes destacam-se: restrição do crescimento fetal, polidrâmnio e oligodrâmnio. Após o diagnóstico de achado ecográfico fetal alterado, foi oferecida a ressonância nuclear magnética fetal como forma de complementação diagnóstica.

Para as gestantes cujos fetos apresentavam sinais morfológicos de acometimento pelo vírus, estas avaliações priorizaram o bem-estar fetal em intervalos de tempo que dependia da necessidade decidida pelo pré-natalista. Para a decisão referente à via de parto, considerou-se o bem-estar fetal com base em avaliação cardiotocográfica e ultrassonográfica quando necessária, a critério do profissional obstetra.

A coleta dos dados clínicos e epidemiológicos das pacientes foi baseada nos seguintes questionamentos: procedência, paridade, doenças associadas, descrição dos sintomas apresentados e idade gestacional do início dos sintomas. As variáveis assistenciais consideraram os exames confirmatórios, origem da amostra analisada (urina/sangue/líquido amniótico), realização de amniocentese (sim/não/resultado), número de consultas de pré-natal, número de ultrassonografias realizadas, idade gestacional do início das manifestações clínicas, descrição das alterações ultrassonográficas, idade gestacional de resolução da gravidez, tipo de parto, índice de Apgar, peso ao nascer e presença de microcefalia ao nascimento. Avaliaram-se também os exames laboratoriais adicionais à rotina laboratorial de pré-natal já estabelecida no serviço.

#### **4.7 Revisão de prontuários**

Todos os laudos e prontuários das pacientes citadas no item “Amostragem” foram avaliados no SAME do HC-FMRPUSP e os dados catalogados em planilhas do software Microsoft® Excel for Mac 2011.

#### **4.8 Análise estatística**

Inicialmente foi realizada uma análise exploratória de dados, considerando as medidas de posição central e de dispersão. As variáveis qualitativas foram resumidas considerando as frequências absolutas e relativas.

O teste qui-quadrado e o teste exato de Fisher foram aplicados para verificar quais das variáveis qualitativas exploratórias estavam associadas com o desfecho das malformações.

Todas as análises estatísticas foram implementadas considerando o programa SAS (SAS Institute Inc., Cary, NC, USA), versão 9.4. Foi considerado  $p < 0.05$ , como indicador de diferença estatisticamente significativa.

#### **4.9 Financiamento**

O presente trabalho foi realizado com apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior - Brasil (CAPES), por meio do Programa de Excelência Acadêmica (PROEX).



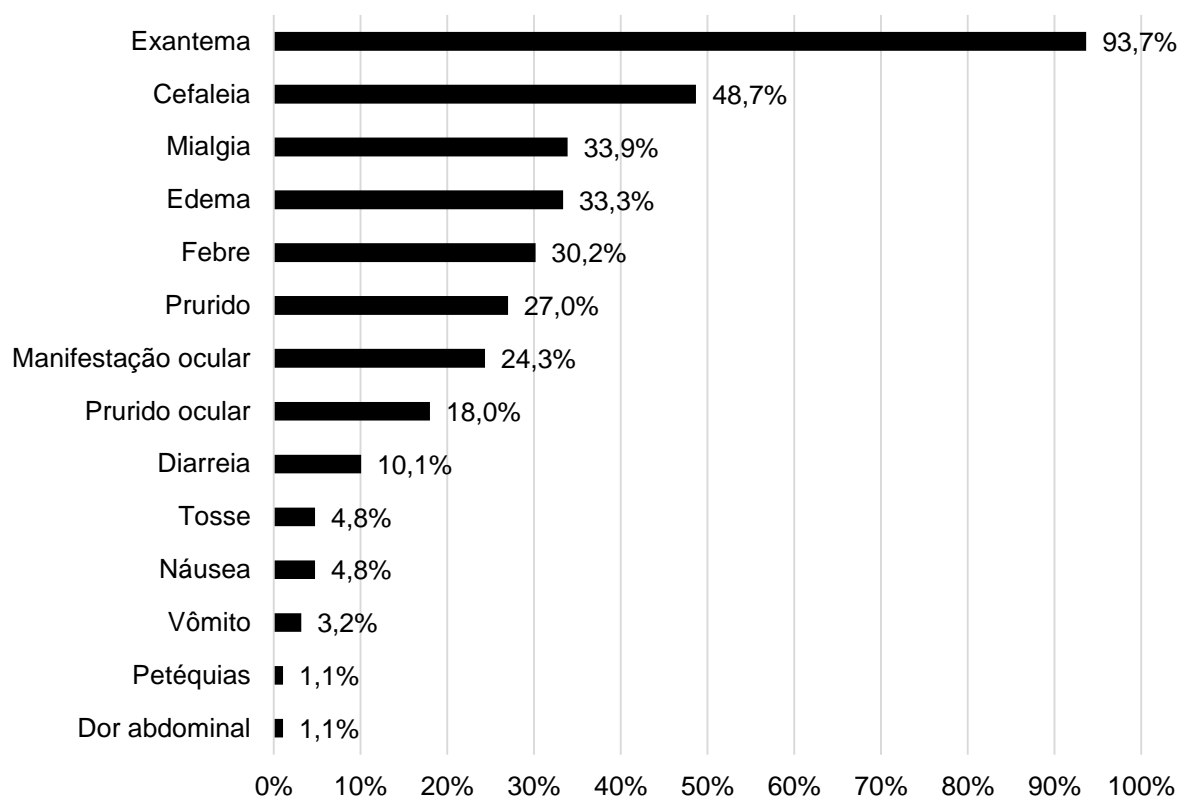
*Resultados*

## 5 RESULTADOS

Durante o período compreendido entre novembro de 2015 a setembro de 2016, foi prestada assistência pré-natal e obstétrica no HC-FMRPUSP para 189 gestantes que tiveram infecção confirmada pelo ZIKV durante a gravidez. Estas pacientes foram encaminhadas pela rede básica do Sistema Único de Saúde (SUS) da cidade de Ribeirão Preto e região, e estes atendimentos foram realizados no AZIG, um Ambulatório do Setor de Moléstias Infectocontagiosas (SEMIGO) do HC-FMRPUSP, criado especialmente para atender estas gestantes. Adicionalmente, também foi prestada assistência neonatal aos filhos destas mulheres pelo Setor de Neonatologia do HC-FMRPUSP.

A suspeita da infecção pelo ZIKV se baseou na presença de sinais e sintomas sugestivos da virose. Avaliando a prevalência das manifestações clínicas apresentadas por estas gestantes, notou-se que o exantema esteve presente em 93,7% das pacientes, seguido de cefaleia (48,7%) e de outras manifestações clínicas em percentuais menores, conforme mostra a Figura 1.

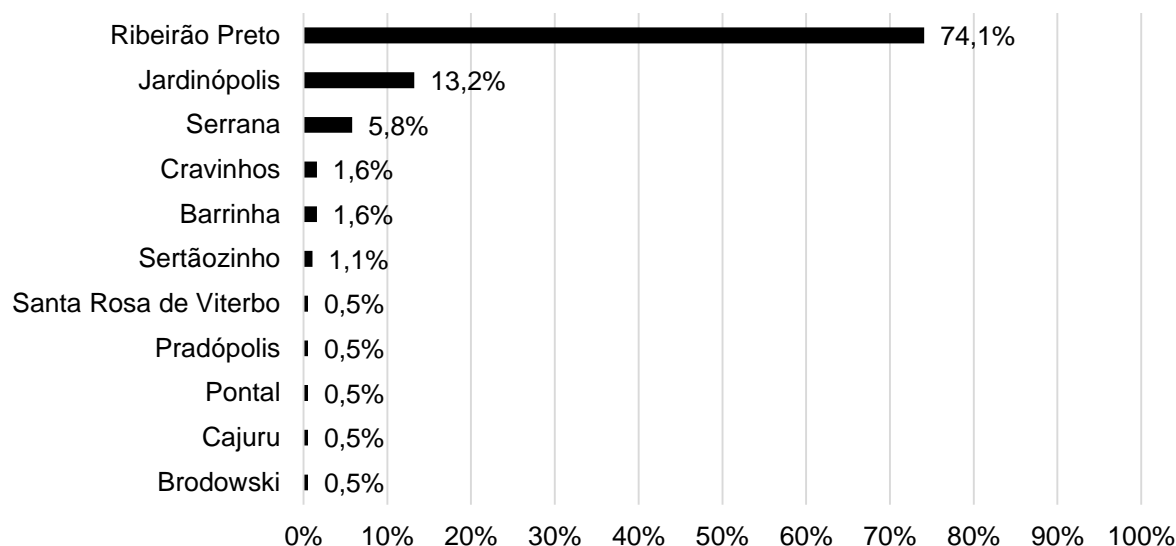
Figura 1 – Distribuição percentual das manifestações clínicas diagnosticadas em 189 gestantes infectadas pelo ZIKV



Uma vez realizada a hipótese diagnóstica de infecção pelo ZIKV, as pacientes foram submetidas à realização de exames confirmatórios. Com a finalidade de um diagnóstico definitivo, foi utilizada a técnica de RT-PCR no sangue e na urina. Todas as 189 pacientes realizaram PCR no sangue e 92,6% (175 pacientes) apresentaram exame com resultado positivo. O PCR urinário foi realizado em 148 pacientes, com resultado positivo em 47,3% delas. Utilizando este recurso, foram incluídas mais 13 pacientes cujas amostras urinárias foram positivas (mais de 7 dias) após início das manifestações clínicas). Houve quatro gestantes encaminhadas tardiamente ao HC-FMRPUSP, por apresentarem manifestações clínicas sugestivas da infecção. Elas foram submetidas à amniocentese, das quais uma foi positiva para o RNA-ZIKV. Assim foi formada a casuística do estudo.

Na época da epidemia, a orientação fornecida para a rede pública de saúde de Ribeirão Preto e região foi encaminhar todas as gestantes com o diagnóstico de infecção pelo ZIKV ao AZIG do HC-FMRPUSP. Das 189 gestantes, 74,1% eram provenientes de Ribeirão Preto, 13,2% de Jardinópolis, 5,8% de Serrana e as demais pacientes (6,9%) eram procedentes de cidades próximas (Figura 2).

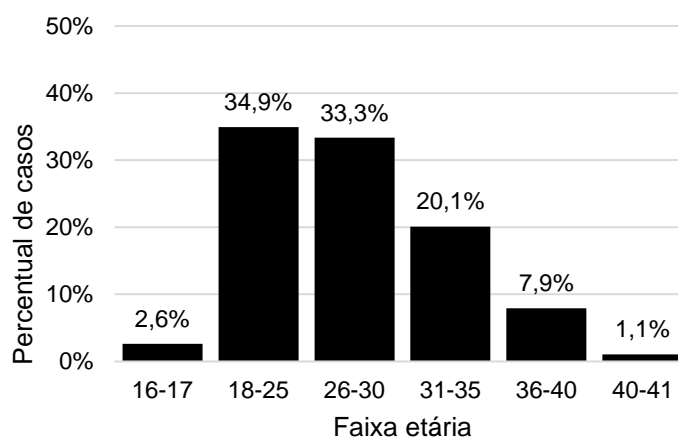
Figura 2 - Distribuição percentual das 189 gestantes infectadas pelo ZIKV segundo a cidade de origem



Considerando a cor/etnia das gestantes acompanhadas com a infecção pelo ZIKV, verificou-se que 51,9% delas se identificaram como brancas, como pardas foram 14,3%, como negras 2,1% e como indígenas 1,1%. Não foi possível recuperar esta informação em 30,69% das gestantes, prejudicando a avaliação desta variável.

A média de idade das pacientes que fizeram seguimento no AZIG foi de 27 anos, sendo que a paciente mais jovem possuía 16 anos e o outro extremo de idade foi de 41 anos. Observou-se uma concentração entre os 18 aos 30 anos (Figura 3), em uma distribuição similar àquela observada entre gestantes atendidas na Divisão de Obstetrícia do HC-FMRPUSP.<sup>71</sup>

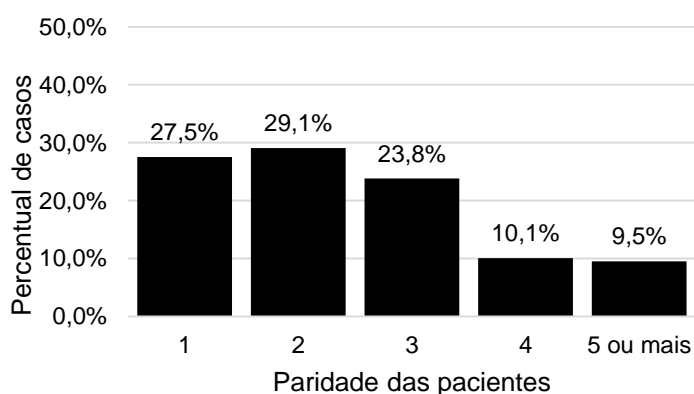
Figura 3 - Distribuição percentual de 189 gestantes infectadas pelo ZIKV segundo a faixa etária



Analisando a paridade das pacientes, a maioria das infectadas pelo ZIKV estava grávida pela segunda vez (29,1%), seguida das primigestas (27,5%) e depois das tercigestas (23,8). Em 19,6% das pacientes a gravidez ocorreu pela quarta ou mais vezes (

Figura 4).

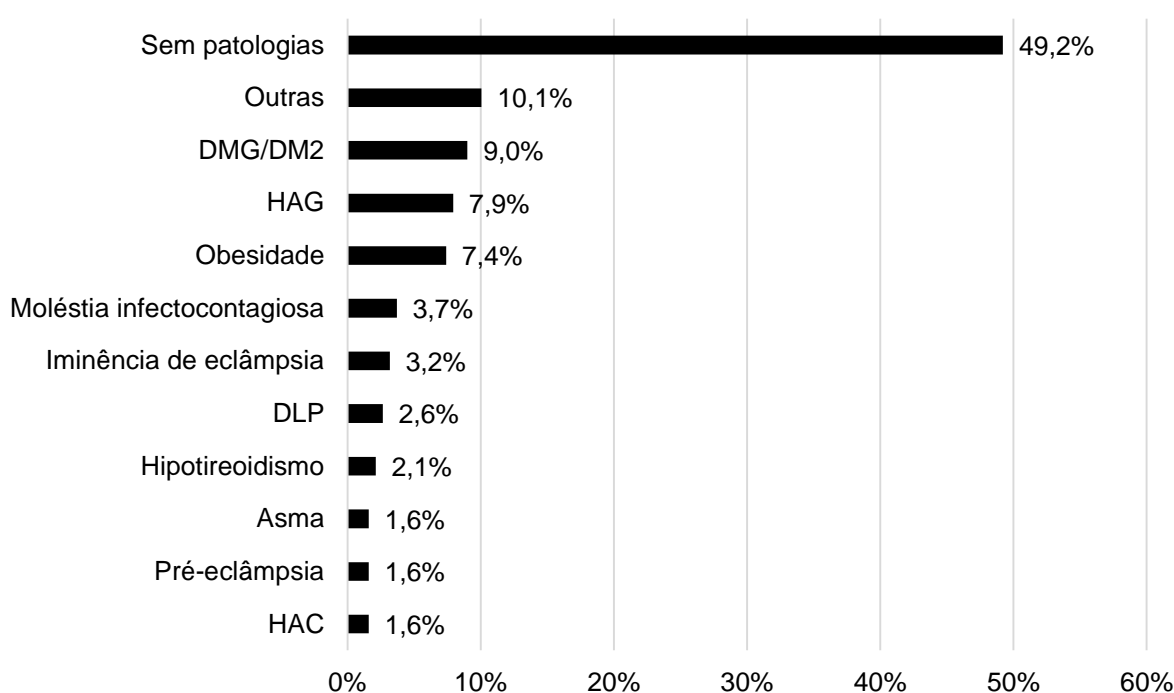
Figura 4 - Distribuição percentual das 189 gestantes infectadas pelo ZIKV segundo a paridade



Com a finalidade de avaliar com mais detalhes o perfil das pacientes acometidas e as consequências da infecção para a gestação e para o desenvolvimento fetal, as pacientes foram agrupadas de acordo com as doenças de base mais prevalentes, sendo identificado que quase metade das pacientes (49,2%, n=93) não possuíam nenhuma doença de base previamente a infecção pelo ZIKV e

permaneceram sem outras intercorrências ao longo de toda a gravidez. Observou-se que 9,0% eram diabéticas tipo II ou apresentaram diabetes durante a gestação, 7,9% foram diagnosticadas com hipertensão gestacional, 7,4% eram obesas, 3,7% possuíam alguma doença infectocontagiosa (retrovirose, hepatite ou colonização por *Streptococcus agalactiae*), 3,2% apresentaram iminência de eclâmpsia ou eclâmpsia, 2,6% eram dislipidêmicas, 2,1% foram diagnosticadas com hipotireoidismo, 1,6% eram asmáticas, a mesma porcentagem foi observada de pacientes que apresentaram pré-eclâmpsia, assim como igualmente 1,6% das pacientes eram hipertensas crônicas. Outras 19 pacientes (10,1%) possuíam alguma outra doença de base como depressão, infecção do trato urinário, hipertireoidismo, útero bicorno, rim único, déficit auditivo, anemia, talassemia minor, lúpus eritematoso sistêmico e prurido gestacional idiopático (Figura 5).

Figura 5 - Distribuição percentual de 189 gestantes infectadas pelo ZIKV segundo a presença de doenças concomitantes



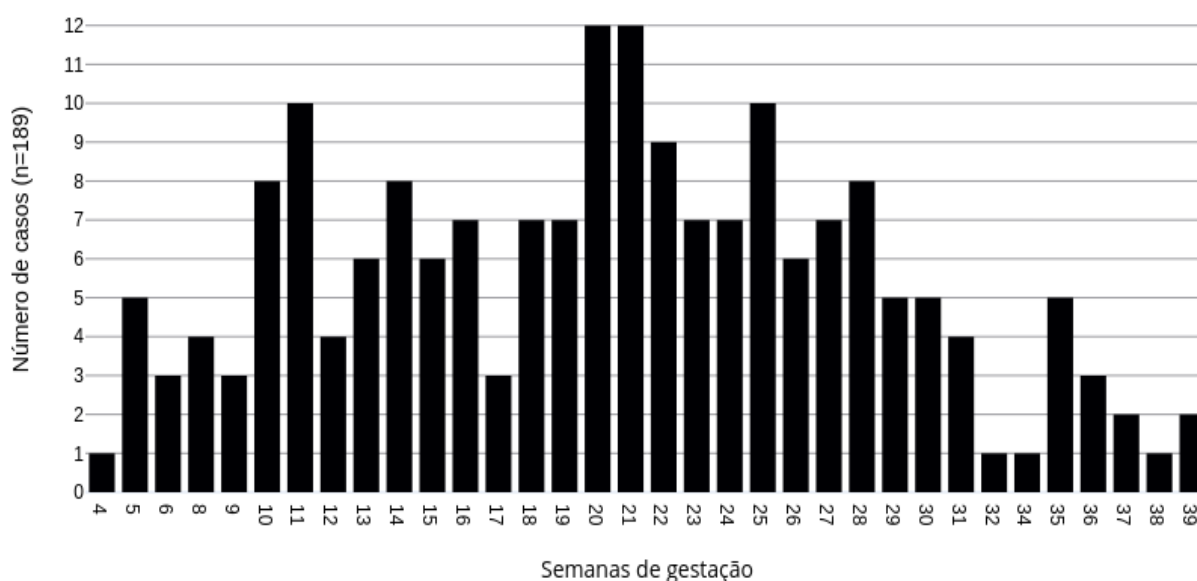
A falta de um exame sorológico específico e de qualidade para diagnosticar a infecção pelo ZIKV, na época da epidemia por este vírus, indicou a necessidade de adequar o perfil sorológico para a busca de infecções com potencial de causarem exantema materno e malformações fetais com maior frequência. Por esta razão, para as gestantes com exantema, eram solicitadas sorologias para a busca das infecções

agrupadas no complexo da síndrome STORCH, acrônimo formado pelas iniciais de sífilis, toxoplasmose, outras infecções, rubéola, citomegalovírus e herpes vírus. Como a pesquisa de sífilis, toxoplasmose e rubéola já eram rotina no pré-natal da rede de atenção básica e do HC-FMRPUSP, todas as gestantes foram submetidas a estes exames sorológicos. Com base nestes exames, foram diagnosticadas duas gestantes com sífilis adequadamente tratadas. Houve, também, um caso de toxoplasmose aguda, o qual foi tratado com esquema específico (sulfadiazina + pirimetamina) e ácido fólico. Nenhum destes casos esteve relacionado com malformação fetal.

Algumas pacientes também foram triadas para infecção por citomegalovírus, parvovírus B19 e herpes, mas, como estes exames não são considerados de rotina na assistência pré-natal, sua realização não foi efetivada para todas as pacientes tendo sido priorizada em casos suspeitos de acometimento fetal. Observou-se em uma gestante de gemelares infectada pelo ZIKV com 26 semanas de gestação, que a sorologia (IgM e IgG) foi positiva para citomegalovírus e os dois fetos foram diagnosticados com microcefalia. Esta gestante deu à luz com 34 semanas e 4 dias e o Índice de Apgar de ambos os neonatos no primeiro minuto foi de 9 e no quinto minuto de 10. As duas crianças nasceram com microcefalia típica de infecção pelo ZIKV e fazem seguimento no HC-FMRPUSP desde então. Ambas tiveram confirmação pós-natal de infecção congênita pelo citomegalovírus, o que ocorre entre 0,5% dos casos, felizmente a maioria não desenvolve nenhuma doença.<sup>66</sup>

A idade gestacional de início dos sintomas das pacientes aqui avaliadas variou de 4 a 39 semanas de gestação, com média de 20 semanas. Observou-se 23,3% de infecções abaixo de 13 semanas completas, no segundo trimestre (entre 14 e 27 semanas completas) essa porcentagem foi de 57,1%, enquanto 19,6% das gestantes apresentaram sintomas com idade gestacional acima de 28 semanas (Figura 6).

Figura 6 - Distribuição numérica de 189 gestantes infectadas pelo ZIKV segundo a idade gestacional do aparecimento das manifestações clínicas



O seguimento pré-natal das pacientes do estudo foi realizado de forma habitual, porém levando em consideração as necessidades individuais de cada uma delas. Em média, foram realizadas 5,3 consultas para cada uma das gestantes seguidas.

Durante o seguimento pré-natal, todas as gestantes com a infecção confirmada pelo ZIKV foram submetidas a exames ultrassonográficos seriados de acordo com o protocolo proposto (Quadro 1), buscando identificar a presença de qualquer alteração no desenvolvimento fetal.

Uma gestante apresentou manifestações clínicas com quatro semanas de gravidez e evoluiu para abortamento com 13 semanas de gravidez. Este feto não apresentou nenhuma alteração no ultrassom morfológico de primeiro trimestre. Apesar dessa gestante ter abortado, uma outra paciente estava grávida de gemelares, por isso o número de recém-nascidos avaliados se refere a 189.

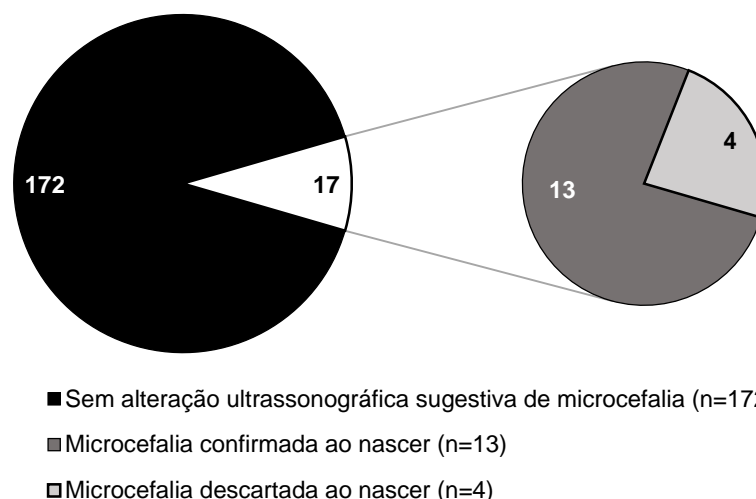
Uma das maiores preocupações relacionadas às alterações fetais decorrentes da transmissão vertical do ZIKV é a presença de comprometimento do SNC, exteriorizado em muitos casos pela microcefalia. Esta malformação foi observada ao ultrassom em 17 dos fetos acompanhados, confirmando-se a microcefalia ao nascimento em 13 desses recém-nascidos (

Figura 7). No entanto, a microcefalia não foi a única malformação visualizada. Das 189 gestantes que realizaram ultrassom no serviço, foi observada alguma



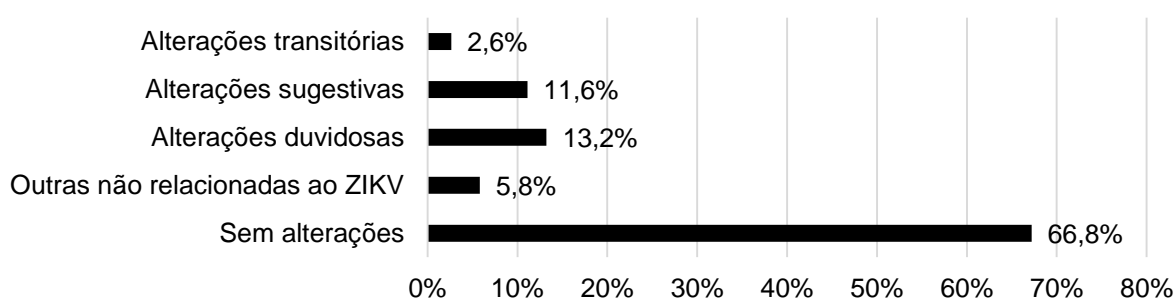
alteração ultrassonográfica que pudesse ser correlacionada com a infecção congênita em 52/190 (27,4%) do total de fetos avaliados (o aborto foi contabilizado, pois teve avaliação ecográfica realizada no primeiro trimestre).

Figura 7 - Distribuição numérica de alterações ultrassonográficas sugestivas de microcefalia durante o pré-natal e confirmadas ao nascimento



Para associar os achados ultrassonográficos fetais com a infecção congênita pelo ZIKV, os exames alterados foram classificados em aqueles que possuíam alterações transitórias, porém suspeitas (2,6%), alterações sugestivas (11,1%) e alterações duvidosas (13,2%) ou de terem como causa a infecção congênita. Existiram também alterações que não se relacionaram com infecção congênita pelo ZIKV, sendo classificadas como outras alterações (Figura 8).

Figura 8 - Distribuição percentual das alterações ultrassonográficas em fetos de mães infectadas pelo ZIKV



As alterações ultrassonográficas, de acordo com sua classificação e suas frequências observadas, são descritas na Tabela 1.

Tabela 1 - Distribuição numérica das principais alterações ultrassonográficas encontradas em fetos de 189 mães infectadas pelo ZIKV

| <b>Alterações ultrassonográficas encontradas</b>   | <b>Frequência</b> |
|--|-------------------|
| <b>Sem alterações</b>  | <b>127</b>        |
| <b>Outras não relacionadas ao ZIKV</b>   | <b>11</b>         |
| <b>Alterações transitórias</b>   | <b>5</b>          |
| Polidrâmnio resolvido  | 2                 |
| Oligoâmnio resolvido   | 2                 |
| CC no P5 resolvido   | 1                 |
| <b>Alterações sugestivas</b>   | <b>22</b>         |
| Microcefalia isolada   | 7                 |
| Microcefalia e RCIU grave  | 2                 |
| Microcefalia, ventrículos cerebrais laterais no limite superior, calcificações periventriculares e ventriculomegalia bilateral, mãos fletidas.           | 1                 |
| Microcefalia, ventriculomegalia lateral simétrica e calcificação intracraniana.  | 1                 |
| Artéria umbilical única, desarranjo incomum do encéfalo, abaulamento posterior do frontal, calcificações grosseiras, micrognatia, biometria no p5 (RCIU) | 1                 |
| Calcificação assimétrica em SNC  | 1                 |
| Microcefalia e calcificação do SNC   | 1                 |
| Oligoâmnio, imagens hiperecoicas periventriculares cerebrais   | 1                 |
| Microcefalia, ventriculomegalia bilateral, calcificação frontal, polidrâmnio resolvido   | 1                 |
| Microcefalia, RCIU, polidrâmnio, micrognatia, fronte inclinada, artrogripose   | 1                 |
| Microcefalia, dilatação de cálices renais  | 1                 |
| Microcefalia, ventriculomegalia bilateral, calcificação, agnesia do corpo caloso   | 1                 |
| CC no P3, polidrâmnio, úmero no P5   | 1                 |
| Microcefalia, PN espessada, hipoplasia cerebelar   | 1                 |
| RCIU, hidrancelalia, micrognatia, artrogripose   | 1                 |
| <b>Alterações duvidosas</b>  | <b>25</b>         |
| Polidrâmnio ao final da gestação   | 10                |
| Oligoâmnio ao final da gestação  | 3                 |
| RCIU com <i>Doppler</i> normal   | 2                 |
| RCIU com <i>Doppler</i> alterado   | 2                 |
| CC <P3 resolvida   | 2                 |
| CC <P3 tardio  | 1                 |
| Insuficiência placentária no <i>Doppler</i>  | 1                 |
| Ossos longos abaixo do P5  | 1                 |
| <i>Golf Ball</i> e aumento de prega nugal  | 1                 |
| RCIU com rins multicísticos  | 1                 |
| Aborto   | 1                 |

Ao comparar o trimestre gestacional em que ocorreu o aparecimento dos sintomas sugestivos de ZIKV, observa-se que a maior taxa de malformações do SNC

dos neonatos foi fortemente associada com a infecção ocorrida no 1º trimestre da gravidez (Tabela 2).

Tabela 2 - Presença de malformações do SNC dos neonatos segundo o trimestre gestacional da infecção materna pelo ZIKV

| Trimestre de gravidez | Presença de malformação SNC |              |                |
|-----------------------|-----------------------------|--------------|----------------|
|                       | Não<br>n (%)                | Sim<br>n (%) | Total<br>n (%) |
| 1º trimestre          | 32 (74,4)                   | 11 (25,6)    | 43 (100,0)     |
| 2º trimestre          | 106 (97,2)                  | 3 (2,8)      | 109 (100,0)    |
| 3º trimestre          | 36 (97,3)                   | 1 (2,7)      | 37 (100,0)     |
| <b>Total</b>          | 174 (92,1)                  | 15 (7,9)     | 189 (100,0)    |

Nota: Para a análise dos dados desta tabela foi excluído o caso de aborto

Segundo a análise pelo teste exato de Fisher, a taxa de malformações do SNC dos neonatos apresenta diferenças significativas quando as infecções maternas pelo ZIKV ocorridas no primeiro trimestre foram comparadas com aquelas ocorridas no segundo e no terceiro trimestres, chegando a 12,1 vezes maior o risco desta ocorrência (

Tabela 3). No entanto, não se observou diferença estatística na frequência de malformações do SNC quando se comparou o segundo com o terceiro trimestre gestacional.

Tabela 3 - Cálculo do risco de malformação do SNC dos neonatos considerando os trimestres gestacionais de ocorrência de infecção materna pelo ZIKV

| Comparações entre os trimestres da gravidez | OR     | IC 95%          | p valor* |
|---|--------|-----------------|----------|
| 1º trimestre - 2º trimestre                 | 12,146 | 3,192 - 46,219  | < 0,0001 |
| 1º trimestre - 3º trimestre                 | 12,375 | 1,513 - 101,235 | < 0,0001 |
| 2º trimestre - 3º trimestre                 | 1,019  | 0,103 - 10,107  | 1        |

\* Teste exato de Fisher

Na tabela 4 estão os resultados referentes à presença de malformação do SNC dos neonatos de acordo com o exame neurológico inicial. Verificou-se que dos 15 exames neurológicos anormais, dez foram em crianças com malformações do SNC (66,7%). Considerando a presença de malformação do SNC observou-se que dos 15 casos, 13 (86,7%) apresentavam microcefalia.

Tabela 4 - Relação entre a presença de malformação do SNC dos neonatos, microcefalia e resultados do exame neurológico inicial

| Variável                              | Presença de malformação do SNC |              |                | p valor* |
|---------------------------------------|--------------------------------|--------------|----------------|----------|
|                                       | Não<br>n (%)                   | Sim<br>n (%) | Total<br>n (%) |          |
| <b>Exame neurológico inicial**</b>    |                                |              |                |          |
| Normal                                | 169 (97,7)                     | 4 (2,3)      | 173 (100)      | < 0,0001 |
| Anormal                               | 5 (33,3)                       | 10 (66,7)    | 15 (100)       |          |
| <b>Diagnóstico de microcefalia***</b> |                                |              |                |          |
| Não                                   | 174 (98,9)                     | 2 (1,1)      | 176 (100)      | < 0,0001 |
| Sim                                   | 0 (0)                          | 13 (100)     | 13 (100)       |          |

\* Teste de qui-quadrado

\*\* Foram excluídos 01 aborto e 01 natimorto sem exame neurológico

\*\*\* Foi excluído 01 aborto com exame ultrassonográfico normal

Os resultados referentes aos principais desfechos gestacionais de 189 pacientes infectadas pelo ZIKV, comparando-os com resultados obtidos em outras populações, com ou sem a infecção por este vírus, se encontram na Tabela 5. Verificou-se que as taxas de abortamento foram mais baixas que aquela observada na coorte *Natural History of Zika Virus Infection in Gestation* (NATZIG), com valor de  $p=0,02$ , enquanto a taxa de morte fetal não foi diferente estatisticamente ( $p=0,38$ ). No entanto, comparando a taxa de morte fetal com aquela ocorrida no HC-FMRPUSP observou-se que foi estatisticamente inferior ( $p=0,03$ ).

Ao avaliar a via de parto para as gestantes infectadas pelo ZIKV, observou-se que a taxa de cesárea nesse grupo (30,2%) foi inferior àquelas observadas no NATZIG, HC-FMRPUSP, no *pool* de hospitais do Município de Ribeirão Preto e Brasil, conforme dados da Tabela 5 ( $p<0,01$ ). Dado importante é que as taxas de índice de Apgar <7 no 5º minuto ( $p>0,05$ ) foram similares àquelas observadas nestes mesmos bancos de dados. Estas comparações parecem lógicas, por se tratar de dados oficiais referentes às populações obstétricas com perfis epidemiológicos bastante próximos.

Considerando os parâmetros referentes ao peso fetal de mães infectadas pelo ZIKV, não houve nenhuma diferença significativa quando se comparou o “peso fetal ao nascimento” com o banco de dados do NATZIG e de Ribeirão Preto. Também não se observou diferenças significativas quanto à taxa de baixo peso ao nascer quando se comparou com as taxas observadas nos bancos de dados do NATZIG, HC-FMRPUSP, Ribeirão Preto e do Brasil. Finalmente, tanto a taxa de malformações gerais e aquelas do SNC foram significativamente mais elevadas entre as crianças do presente estudo ( $p<0,01$ ), (Tabela 5).

Tabela 5 - Resultados da gravidez de 189 mulheres com infecção confirmada por ZIKV que compareceram ao AZIG em comparação com outras populações em 2016

| Parâmetros                                    | AZIG<br>n (%)      | NATZIG<br>n (%)         | HC-<br>FMRPUSP<br>n (%) | Ribeirão<br>Preto<br>n (%) | Brasil<br>(SINASC)<br>n (%) |
|---|--------------------|-------------------------|-------------------------|----------------------------|-----------------------------|
| <b>Resultados gestacionais</b>                |                    |                         |                         |                            |                             |
| Aborto espontâneo                             | 1 (0.5)            | 20 (3.9) <sup>a</sup>   | -                       | -                          | -                           |
| Natimorto                                     | 1 (0.5)            | 4 (0.8) <sup>b</sup>    | 61 (3.5) <sup>c</sup>   | -                          | -                           |
| <b>Via de parto</b>                           |                    |                         |                         |                            |                             |
| Vaginal                                       | 132 (69.8)         | 279 (56.8) <sup>d</sup> | 979 (53.6) <sup>e</sup> | 3814 (47.5) <sup>f</sup>   | 1272411 (44.6) <sup>g</sup> |
| Cesárea                                       | 57 (30.2)          | 211 (43.0)              | 813 (45.4)              | 4223 (52.5)                | 1582953 (55.4)              |
| <b>Características dos nascidos vivos</b>     |                    |                         |                         |                            |                             |
| Pré-termo (<37 semanas)                       | 20 (10.6)          | 45 (9.2) <sup>j</sup>   | 452 (25.2) <sup>k</sup> | 884 (10.9) <sup>l</sup>    | 317657 (11.3) <sup>m</sup>  |
| Peso médio ao nascer,<br>em gramas (variação) | 3130<br>(735-4375) | 3188<br>(735-4375)      | -                       | 3230<br>(270-5275)         | -                           |
| Apgar 5-minuto, score < 7                     | 3 (1.5)            | 6 (1.2) <sup>n</sup>    | 39 (2.2) <sup>o</sup>   | 93 (1.7) <sup>p</sup>      | -                           |
| Baixo peso ao nascer (<2500g)                 | 22 (11.7)          | 39 (8.0) <sup>q</sup>   | 496 (30.7) <sup>r</sup> | 721 (9.0) <sup>s</sup>     | 242478 (8.5) <sup>t</sup>   |
| Anomalias congênitas                          | 24 (12.8)          | 41 (8.4) <sup>u</sup>   | -                       | 123 (1.5) <sup>v</sup>     | 26054 (0.9) <sup>w</sup>    |
| Sistema nervoso central                       | 15 (8.0)           | 17 (3.5) <sup>x</sup>   | -                       | 22 (0.3) <sup>y</sup>      | 4820 (0.2) <sup>z</sup>     |

Os valores exatos de p do teste de Fisher são relatados para comparações entre AZIG e os bancos de dados:

<sup>a</sup> NATZIG (p=0.02). <sup>b</sup> NATZIG (p=0.38). <sup>c</sup> HC-FMRPUSP (p=0.03). <sup>d</sup> NATZIG (p<0.01). <sup>e</sup> HC-FMRP-USP (p<0.01). <sup>f</sup> Ribeirão Preto (p<0.01). <sup>g</sup> Brasil (p<0.01). <sup>j</sup> NATZIG (p=0.56). <sup>k</sup> HC-FMRPUSP (p<0.01). <sup>l</sup> Ribeirão Preto (p=1.00). <sup>m</sup> Brasil (p=0.90). <sup>n</sup> NATZIG (p=0.71). <sup>o</sup> HC-FMRP-USP (p=0.79). <sup>p</sup> Ribeirão Preto (p=0.48). <sup>q</sup> NATZIG (p=0.13). <sup>r</sup> HC-FMRP-USP (p<0.01). <sup>s</sup> Ribeirão Preto (p=0.19). <sup>t</sup> Brasil (p=0.11). <sup>u</sup> NATZIG (p=0.11). <sup>v</sup> Ribeirão Preto (p<0.01). <sup>w</sup> Brasil (p<0.01). <sup>x</sup> NATZIG (P=0.02). <sup>y</sup> Ribeirão Preto (P<0.01). <sup>z</sup> Brasil (P<0.01).

<sup>h</sup> 187 partos de 188 nascidos vivos (1 gestação gemelar).

<sup>i</sup> 487 partos de 489 nascidos vivos (2 gestações gemelares).

*Discussão*

## 6 DISCUSSÃO

Por várias décadas os vírus causadores da dengue (DENV) acometeram severamente a população brasileira, mas não houve resposta social, política ou sanitária adequada para fazer frente aos agravos derivados destas infecções. Não houve a criação de estratégias efetivas nos moldes do que ocorreu para o controle da febre amarela no início do século passado. Esta relativa inércia sanitária junto às constantes adaptações dos mosquitos do gênero *Aedes*, fizeram deste inseto um temido inimigo capaz de driblar todas as macro intervenções para o seu controle, criando-se uma atmosfera de passividade, na qual vivemos a repetição de picos epidêmicos de arboviroses cada vez mais ampliados.<sup>34</sup> Aliado a estas variáveis, a globalização trouxe doenças com as quais não tínhamos contato previamente, a exemplo das infecções pelo ZIKV e pelo Chikungunya vírus (CHIKV), veiculadas por pessoas ou animais. No entanto, frente às crescentes evidências apontando a associação do ZIKV com a ocorrência de microcefalia e a elevada probabilidade de um surto epidêmico desta infecção, criou-se uma demanda legítima para união de forças de profissionais de todas as áreas da saúde.<sup>36,67-69</sup>

Do ponto de vista assistencial, foi um desafio organizar e sistematizar a assistência diagnóstica, pré-natal e obstétrica de gestantes infectadas pelo ZIKV no início do surto epidêmico ocorrido em algumas regiões do Brasil, entre elas a região de Ribeirão Preto-São Paulo. Apesar da descrição do ZIKV ter ocorrido em 1952<sup>1</sup> e sua ocorrência em humanos datar de 1964,<sup>6</sup> só a partir de 2007 o número de casos passou a chamar a atenção, após o pico epidêmico ocorrido nas ilhas dos Estados Federados da Micronésia.<sup>7</sup> Quando os primeiros casos foram descritos em 2015 na Bahia (Brasil), o conhecimento sobre a infecção pelo ZIKV se limitava à descrição aproximada do quadro clínico e às provas biomoleculares que podiam identificar o agente viral.<sup>11</sup> No entanto, a infecção pelo ZIKV tomou dimensões de urgência, com um grande número de casos apresentando acometimento fetal, fazendo com que o Ministério da Saúde do Brasil a declarasse como estado de emergência em saúde.<sup>35,70</sup>

Na atualidade, embora o surto epidêmico da infecção pelo ZIKV tenha passado, observa-se que houve mudança no padrão epidemiológico da infecção, cuja frequência assumiu um padrão endêmico. Isto ocorreu em praticamente todos os países onde foram observados picos epidêmicos da infecção, incluindo o Brasil, no qual a frequência da infecção foi elevada. Mesmo que a fase epidêmica da infecção

pelo ZIKV tenha passado, ainda há interesse em aumentar o conhecimento sobre a transmissão do vírus da mãe para filho e suas consequências para o feto visto que, no Brasil há uma disseminação endêmica em curso contínuo dessa infecção<sup>15</sup>. Devido às mudanças socioeconômicas, condições sanitárias deficientes e o clima favorável ao aumento das arboviroses, o risco de ressurgimento de uma nova pandemia é real<sup>16</sup>. Nos anos subsequentes à epidemia o número de casos registrados no Brasil teve a seguinte distribuição anual: Em 2017: 7,452 casos; em 2018: 8,024; em 2019: 10,768; em 2020: 3,692 e em 2021: 3662 casos.<sup>17,54</sup>

O avanço do conhecimento possibilitou inferir que a cepa asiática do ZIKV seria a responsável pelos graves danos do sistema nervoso central do feto, a maioria culminando com microcefalia.<sup>1,2</sup> Hoje, considera-se o espectro de alterações decorrentes desta infecção como a SCZ. A maioria dos casos de comprometimento fetal descritos derivam de avaliações com grande variação dos critérios de inclusão e das definições dos resultados adversos usados para estimar a prevalência de malformações, podendo explicar a grande variação nas taxas de ocorrência destes agravos gestacionais (5 a 46%).<sup>3,4,14</sup> Por isto, avaliações regionais teriam a possibilidade de dimensionar localmente o problema criando condições pré-natais e obstétricas para o cuidado específico destas gestantes de seus filhos.

Seria interessante que todas as regiões sob risco de novo pico epidêmico da infecção pelo ZIKV tivessem seus protocolos de atendimento. Seguramente, a avaliação retrospectiva dos aspectos epidemiológicos, do prognóstico gestacional da ZIKV e dos protocolos assistenciais referentes ao pico epidêmico ocorrido no Brasil em 2015-2016, poderão subsidiar a elaboração de linhas de cuidado mais rápidas e efetivas para enfrentar eventuais novos picos epidêmicos deste vírus.

O objetivo geral deste estudo foi avaliar a estratégia de enfrentamento da epidemia pelo vírus ZIKA em gestantes atendidas no HC-FMRPUSP durante o pico epidêmico ocorrido nos anos de 2015 e 2016 analisando aspectos epidemiológicos, assistências, o prognóstico gestacional e a pertinência do protocolo desenhado para orientar o cuidado para estas gestantes e o bem-estar fetal.

Avaliando os dados epidemiológicos da infecção pelo ZIKV, tentou-se caracterizar se houve alguma variável que permitisse identificar maior vulnerabilidade à infecção em grupos específicos de gestantes. Analisando a procedência destas mulheres, observou-se que a distribuição regional não foi diferente dos percentuais gerais de gestantes que normalmente são encaminhadas ao HC-FMRPUSP pelas



várias cidades pertencentes à região de Ribeirão Preto.<sup>71</sup> Portanto, sem nenhuma diretriz neste sentido.

Considerando a faixa etária, também não se observou nenhuma diferença dos percentuais normalmente atendidos no Setor de Gestação de Alto Risco do HC-FMRPUSP, não sendo possível qualificar um segmento etário diferente, apesar de maior concentra o dos 18 aos 30 anos, mas isto já ocorre no atendimento obstétrico do Hospital. O mesmo ocorreu quando se avaliou a paridade das gestantes aqui analisadas.<sup>71</sup> Comparando com os dados do Brasil também não se encontrou nenhuma diferença.<sup>72</sup>

Resumindo, não foi possível encontrar nenhuma variável epidemiológica que permitisse qualificar um subgrupo entre as gestantes como mais vulneráveis. Frente a isto, pode-se concluir que não foi observada nenhuma variável epidemiológica que pudesse embasar necessidade de estratégias especiais para um subgrupo específico destas gestantes. Estes dados estão de acordo com os registros de alguns bancos de dados locais, municipais e nacionais.<sup>71-75</sup> No entanto, outras informa es apontam que idades mais precoces e baixo nível de escolaridade qualificariam estas gestantes como de maior vulnerabilidade.<sup>76</sup>

Foram as manifesta es clínicas que indicaram a suspeita da infec o pelo ZIKV e auxiliaram no diagnóstico diferencial entre as outras arboviroses. Apesar de limita o objetiva dos dados clínicos para o diagnóstico preciso, não havia testes imunológicos disponíveis para afastar todas as outras arboviroses, sendo necessário buscar este suporte no RT-PCR para o ZIKV. Para isto, considerou-se as importantes informa es sobre manifesta es clínicas divulgadas na literatura até então,<sup>7,35,36,77</sup> as quais foram confirmadas ao longo do tempo.<sup>54</sup>

De forma geral, foi o exantema a manifesta o cutânea que indicou a entrada da gestante com suspeita da infec o pelo ZIKV no sistema de saúde e no HC-FMRPUSP, perfazendo 93,7% dos casos. No HC-FMRPUSP, elas chegaram direto no AZIG ou no Centro Obstétrico por encaminhamentos da rede básica de saúde de Ribeirão Preto ou de outras cidades. De maneira geral, esta forma de entrada nos sistemas de saúde do Brasil está bem determinada.<sup>54</sup> Comparando com os dados da literatura, os resultados aqui encontrados foram bem representativos do que a literatura informa e traz o mesmo perfil de distribui o, com varia es mínimas.<sup>78</sup>

Como não foi realizada triagem sorológica universal para a infecção pelo ZIKV, não foi possível determinar qual seria o percentual de gestantes infectadas assintomáticas.

Apresentando alguma das manifestações clínicas da infecção pelo ZIKV, acrescidas de detalhes anamnésicos que subsidiassem a infecção por este vírus, a gestante era submetida à avaliação diagnóstica laboratorial utilizando o RT-PCR no sangue (até o 5º dia), na urina (do 7º até o 14º dia) e, para os casos encaminhados tardiamente, o líquido amniótico, em caso de infecção fetal.<sup>34</sup> Ficou bem determinado que o RT-PCR é fundamental para o diagnóstico da infecção pelo ZIKV e para a orientação em regiões onde as arboviroses são frequentes, sendo importante que não falte este suporte laboratorial reconhecido em todo o mundo.<sup>55</sup>

Para gestantes fora do período ideal para diagnóstico da infecção pelo ZIKV no sangue, a opção de recuperar fragmentos do DNA na urina da paciente é uma alternativa válida e que deve ser utilizada, apesar dos resultados não serem tão consistentes como os resultados no sangue. Mesmo com estas limitações, em 6,9% das gestantes desta casuística, os diagnósticos foram confirmados apenas com o RT-PCR da amostra urinária.

Dentre as complicações gestacionais e clínicas associadas à infecção pelo ZIKV nas gestantes aqui avaliadas, a distribuição numérica não permitiu inferir que alguma doença pudesse ser associada à infecção pelo ZIKV e nem à taxa de transmissão vertical. Observou-se complicações clínicas e obstétricas compatíveis com o perfil de ocorrência na população de gestantes atendidas no HC-FMRPUSP.<sup>71</sup> Estes dados foram importantes pois permitiram que estas gestantes (diabetes gestacional, alterações tireoidianas, doenças do conjuntivo, as síndromes hipertensivas, dentre outras) fossem atendidas também em setores específicos do pré-natal do HC-FMRPUSP.

A falta de um exame sorológico específico para a infecção pelo ZIKV fez com que todas as gestantes com exantema fossem avaliadas, buscando as infecções que causam alterações do sistema nervoso central. São elas a sífilis, toxoplasmose, rubéola, citomegalovírus e herpes vírus (STORCH síndrome). Como nos protocolos de assistência obstétrica da região já são solicitados os exames para sífilis, toxoplasmose e rubéola, estes exames foram realizados em todas as gestantes. Como os exames sorológicos para infecção citomegálica e herpes não são exames da rotina pré-natal no serviço, algumas pacientes não o realizaram, mas todas com

suspeita ultrassonográfica de acometimento fetal fizeram o rol completo desses exames. Ocorreu um caso de gestação gemelar, no qual foi diagnosticado com RT-PCR para ZIKV e para citomegalovírus. Os dois neonatos apresentaram microcefalia e alterações disruptivas do sistema nervoso central compatíveis com a síndrome congênita da infecção pelo ZIKV. Neste serviço as infecções congênitas assintomáticas pelo citomegalovírus ocorrem em 0.86%-1.33% dos nascimentos visto que é uma população de prevalência elevada da infecção citomegálica entre gestantes (97 a 99%).<sup>66</sup>

Calcular a taxa de transmissão vertical do ZIKV tem sido um desafio, porque não existem mais fragmentos de ácido nucleico na corrente sanguínea do neonato e nem testes sorológicos validados para esta finalidade visando o diagnóstico pós-natal. Um estudo que testou sistematicamente neonatos de mães infectadas pelo ZIKV estimou taxa de transmissão materno-fetal de 20-30%.<sup>32</sup> Confirmando esta dificuldade, apenas uma proporção de neonatos com o fenótipo típico da SCZ são soropositivos ou apresentam PCR positivos para ZIKV.<sup>79-81</sup>

Consequentemente, números baseados na detecção de ácidos nucleicos ou anticorpos podem subestimar a verdadeira taxa de transmissão vertical. Resumindo, todos os neonatos expostos ao ZIKV na vida intrauterina devem ser considerados em risco para potenciais consequências tardias.

Considerando o prognóstico gestacional destas 189 gestantes aqui avaliadas e os recém-nascidos (RN) daquelas que não abortaram, pode-se afirmar que o período em que ocorreu a infecção é de fundamental importância. A taxa de aborto foi de 0,5%, inferior àquela citada na literatura (3-10%).<sup>49</sup> Possivelmente, se houvesse facilidade de acesso precoce esta taxa poderia ser maior do que foi verificado. Com a mesma explicação, justifica-se a ocorrência de uma morte fetal observada nesta casuística.<sup>71</sup>

Com a ecografia foi possível avaliar várias alterações ao longo da gravidez, algumas consideradas transitórias, pois podem ser resolvidas no decorrer da gestação. Eventualmente, poderiam até ser alguma manifestação da transmissão vertical do ZIKV, mas a falta de exame sorológico no período pós natal não permite fazer esta associação. Por sua vez, o elevado número de doenças associadas podem explicar tanto as alterações transitórias como as alterações duvidosas. Enfim, de maior importância foram as alterações ultrassonográficas sugestivas da transmissão vertical do ZIKV e dão comprometimento fetal. Das 17 suspeitas de microcefalia

detectadas ao ultrassom, foi possível confirmar 13 delas (76,4%) ao nascimento. Os casos de maior dificuldade diagnóstica foram avaliados pela ressonância magnética, mostrando detalhes que refinaram os achados da ultrassonografia.<sup>49</sup>

Achados de neonatos potencialmente relacionados à infecção por ZIKV foram considerados apenas após a exclusão de outras condições em um grande subgrupo de recém-nascidos que tinham dados clínicos, neurológicos e de imagem cerebral completos. Esses resultados provavelmente refletem o efeito real da infecção materna pelo ZIKV nesta população. Foram 1,0% de perdas gestacionais (aborto e morte fetal), 6,9% de microcefalia e 7,9% de malformações cerebrais várias, caracterizando a SCZ. Uma metanálise de estudos que reuniu 2.941 gestações estimou uma prevalência de 2,3% em todas as gestações e de 2,7% em nascidos vivos.<sup>82</sup>

Revisão de Musso et al., realizada em 2019, mostrou que, entre os fetos expostos ao ZIKV durante a gravidez, as perdas fetais ocorreram em 4-7%, microcefalia em 4-6% e SCZ em 5-14%,<sup>83</sup> dados bem próximos dos que foram encontrados no presente estudo.

Os dados aqui apresentados mostraram de forma clara e evidente que o período da gestação em que ocorreu a infecção foi extremamente importante. Os piores desfechos foram observados quando este evento ocorreu em gestações com menos de 13 semanas + 6 dias de gravidez (considerando primeiro dia do ciclo menstrual), achado relevante para o manejo clínico, pois, como se sabe, não há como fazer o diagnóstico da infecção pós-natal da transmissão vertical do ZIKV com segurança. Mesmo que não se diagnostique nenhuma alteração durante a gravidez ou ao nascimento, constitui medida de prudência a preservação destes neonatos.

Assim como em outras infecções congênicas, a transmissão vertical do ZIKV tem espectro externo com possíveis achados subclínicos. Crianças aparentemente assintomáticas que foram cuidadosamente avaliadas dentro de 3 meses de idade apresentavam anormalidades oculares relacionadas ao ZIKV, anormalidades cerebrais significativas nos exames de imagem e potenciais disfunções neurológicas. Além disso, a infecção materna pelo ZIKV no primeiro trimestre foi fortemente associada à presença de comprometimento neurológico grave.

Considerando as variáveis avaliadas na nossa proposta de protocolo, aos moldes do que é preconizado pela Federação Brasileira das Sociedades de Ginecologia e Obstetrícia (FEBRASGO),<sup>59</sup> pelo Ministério da Saúde<sup>35</sup> e pelo *Centers for Diseases Control and Prevention* (CDC),<sup>84</sup> pode-se inferir que trouxe benefícios

disciplinando o atendimento de forma abrangente sem descuidar do cenário da saúde pública brasileira (Quadro 1). A realização protocolar da ultrassonografia em cada trimestre gestacional permitiu identificar possíveis alterações disruptivas decorrentes das infecções assintomáticas, ao passo que a ultrassonografia mensal para mães com infecção diagnosticada pôde antecipar o diagnóstico morfológico fetal. A pesquisa de fragmentos de ácidos nucleicos do ZIKV no líquido amniótico também permite confirmar a infecção fetal.<sup>59</sup>

Protocolar o atendimento com equipe especialmente treinada para este cuidado e o aspecto multidisciplinar também foi muito importante para estas mulheres. O acolhimento psicológico para as mães com fetos acometidos é imperativo, mas deveria ser ampliado para todas aquelas com o diagnóstico da infecção.

Considerando a presença de malformações do SNC observou-se que uma parcela destas crianças (66,7%) apresenta o exame neurológico anormal, mas, curiosamente, 33,3% apresentam o exame neurológico inicial normal. Estes dados são compatíveis com os achados da literatura.<sup>49</sup>

Na tabela 5 encontram-se os dados correspondentes aos desfechos gestacionais e via de parto de gestantes infectadas pelo ZIKV. A taxa de aborto observada foi mais baixa do que aquela observada no estudo NATZIG, fato que pode ser explicado pelas características populacionais destes dois estudos, além do local onde se deram os atendimentos. No NATZIG foram considerados todos os casos da Região Metropolitana de Ribeirão Preto, incluindo pacientes de convênios médicos. Por sua vez, no presente estudo só foram avaliadas as gestantes do Sistema Único de Saúde (SUS), observando-se que algumas delas chegavam tardiamente no HCFMRPUSP. A comparação com dados nacionais é dificultada pois a taxa de subnotificação de aborto é extremamente elevada no Brasil.<sup>85</sup> No entanto, registra-se o grande transtorno psicológico materno no caso de aborto avaliado nesta casuística, confirmando dados da literatura.<sup>86</sup>

Sobre a taxa de morte fetal, ela foi mais baixa do que aquela observada no NATZIG, no HCFMRP-USP e em uma avaliação nacional publicada por Carvalho et al. (2018),<sup>87</sup> que foi de 1,4%. Sem dúvidas a atenção pré-natal e obstétrica especializada colaboraram para estes resultados.

Quanto a via de parto, os dados indicaram que, em todas as comparações aqui realizadas, as taxas de parto cesárea foram estatisticamente mais elevadas que os 30,2% deste estudo, mostrando que o parto vaginal é perfeitamente aceitável para

esta população, visto que a taxa de índices de Apgar de 5º minuto <7 é comparável ou mais baixa do que aquelas observadas no HC-FMRPUSP ou mesmo no Município de Ribeirão Preto. Sem dúvidas, o atendimento pré-natal diferenciado e sustentado pela avaliação eletrônica da vitalidade fetal (pré-natal e intraparto) foram fundamentais para subsidiar a informação de que a via vaginal é adequada para o nascimento das crianças filhas de mães infectadas pelo ZIKV.

Tanto a mediana do peso ao nascer quanto a taxa de prematuridade (10,6%) observadas nesta pesquisa são comparadas à de gestantes de baixo risco,<sup>71,72,88</sup> permitindo inferir que o atendimento pré-natal qualificado pode influenciar positivamente sobre o prognóstico gestacional das crianças expostas ao ZIKV na vida intrauterina.

Este estudo trouxe informações importantes referentes ao uso do protocolo utilizado, sendo um bom investimento para a assistência de gestantes no caso de outro pico epidêmico da infecção pelo ZIKV. Neste ínterim, existe a possibilidade de novos conhecimentos, a exemplo da vacina contra este vírus, ou pelo menos para controle da infecção evitando a transmissão vertical.

Como não existe vacina e nem tratamento efetivo contra essa infecção até o momento, a única alternativa é a profilaxia destruindo criadouros do mosquito, evitando que o mosquito adentre nos domicílios, e utilizando repelentes. Nos parece que este conjunto de medidas tomado de forma coletiva (família, comunidade) não apenas para as gestantes, mas para toda a população, tem o poder de reduzir objetivamente os riscos da gestante se infectar pelo ZIKV.<sup>34</sup>

Com este estudo foi possível traçar algumas diretrizes no atendimento de gestantes e parturientes infectadas pelo ZIKV, mas com muito mais clareza indicou que este tema ainda carece de mais estudos tanto na parte diagnóstica quanto assistencial, principalmente para gestantes cujos fetos são severamente acometidos.

*Aspectos relevantes e  
limitantes do estudo*

## **7 ASPECTOS RELEVANTES E LIMITANTES DO ESTUDO**

Analisando o projeto e os resultados do presente estudo foi possível descrever suas potencialidades e limitações. Uma análise crítica sobre estes aspectos pode orientar o delineamento de futuras pesquisas sobre o assunto.

### **7.1 Aspectos relevantes**

Determinar o primeiro trimestre gestacional como o mais importante para orientação do cuidado ostensivo das gestantes neste período, visto que as alterações disruptivas do sistema nervoso central decorrem principalmente de infecções ocorridas no primeiro trimestre gestacional foi um dos aspectos relevantes do estudo.

Além disso, outro ponto de destaque foi confirmar que o protocolo utilizado para o seguimento destas mulheres foi adequado, podendo ser estendido a outras áreas endêmicas da infecção pelo ZIKV em nosso país. Guarda elevada similaridade com as orientações das principais instituições de saúde, nacionais e internacionais, que cuidam de gestantes acometidas por esta infecção.

### **7.2 Aspectos limitantes**

Uma das limitações deste estudo decorreu do elevado número de casos da infecção pelo ZIKV atendidos no sistema de saúde naquela época, limitando sobremaneira o acesso aos hospitais de atenção terciária. Outra decorreu da realização dos exames de biologia molecular no Instituto Adolfo Lutz, em São Paulo, provocando atrasos que também limitaram o acesso aos hospitais de atenção terciária. Mesmo que a maioria das mulheres sintomáticas tenham sido avaliadas, nem todos os neonatos conseguiram seguimento clínico, principalmente os neonatos assintomáticos ao nascimento. Além disso, a taxa de perda gestacional dessa casuística provavelmente foi subestimada, devido ao fato da procura ter ocorrido mais tardiamente e em momentos diferentes da gravidez. Finalmente, como não houve rastreamento laboratorial universal, os resultados desse estudo se limitam apenas à parcela de pacientes que apresentaram sintomas da infecção por ZIKV durante a gestação, mas não às prováveis 50-80% infecções assintomáticas.



*Conclusões*

## 8 CONCLUSÕES

Com base nos resultados deste estudo, é possível concluir que:

- a)** Nenhuma das variáveis epidemiológicas conseguiu qualificar um subgrupo de gestantes que fosse mais vulnerável à infecção pelo ZIKV;
- b)** Infecções ocorridas no primeiro trimestre de gravidez associaram-se com alterações disruptivas estruturais fetais em frequência superior quando se compara com aquelas infecções ocorridas no segundo e terceiro trimestres gestacionais;
- c)** As alterações ultrassonográficas fetais mais frequentes decorrentes da infecção pelo ZIKV em gestantes no primeiro trimestre da gravidez foram no sistema nervoso central;
- d)** A infecção fetal pelo ZIKV não é indicação de cesárea. A via de parto dependeu de provas que avaliam o bem-estar fetal (ultrassonografia e cardiotocografia);
- e)** O protocolo de atendimento proposto nesta pesquisa mostrou-se adequado para o atendimento de nossa população, sendo comparável aos melhores protocolos nacionais e internacionais sobre o assunto.

# *Bibliografia*

## BIBLIOGRAFIA\*

- 1 Dick GWA, Kitchen SF, Haddow AJ. Zika Virus (I). Isolations and serological specificity. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 1952;46(5):509–20. Doi: 10.1016/0035-9203(52)90042-4
- 2 Dick GWA. Epidemiological notes on some viruses isolated in Uganda (Yellow fever, Rift Valley fever, Bwamba fever, West Nile, Mengo, Semliki forest, Bunyamwera, Ntaya, Uganda S and Zika viruses). *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 1953;47(1):13–48. Doi: 10.1016/0035-9203(53)90021-2
- 3 Imperato PJ. The Convergence of a Virus, Mosquitoes, and Human Travel in Globalizing the Zika Epidemic. *J Community Health.* 2016;41. Doi: 10.1007/s10900-016-0177-7
- 4 Musso D, Gubler DJ. Zika Virus. *Clin Microbiol Rev.* 2016;29(3):487–524. Doi: 10.1128/CMR.00072-15
- 5 MacNamara FN. Zika virus: a report on three cases of human infection during an epidemic of jaundice in Nigeria. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 1954;48(2):139–45. Doi: 10.1016/0035-9203(54)90006-1
- 6 Simpson DI. Zika virus infection in man. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 1964;58:335–8.
- 7 Duffy MR, Chen T-H, Hancock WT, Powers AM, Kool JL, Lanciotti RS, et al. Zika virus outbreak on Yap Island, Federated States of Micronesia. *N Engl J Med.* 2009;360(24):2536–43. Doi: 10.1056/NEJMOA0805715
- 8 Cao-Lormeau VM, Roche C, Teissier A, Robin E, Berry AL, Mallet HP, et al. Zika Virus, French Polynesia, South Pacific, 2013. *Emerg Infect Dis.* 2014;20(6):1085. Doi: 10.3201/EID2006.140138
- 9 European Centre for Disease Prevention and Control. Rapid risk assessment: Zika virus epidemic in the Americas: potential association with microcephaly and Guillain-Barré syndrome - 4th update, 10 December 2015 [Internet]. 2015 [cited 2022 Apr 16].
- 10 World Health Organization (WHO). WHO statement on the first meeting of the International Health Regulations (2005) (IHR 2005) Emergency Committee on Zika virus and observed increase in neurological disorders and neonatal malformations [Internet]. 2016 [cited 2022 Apr 16].
- 11 Campos GS, Bandeira AC, Sardi SI. Zika Virus Outbreak, Bahia, Brazil. *Emerg Infect Dis.* 2015;21(10):1885–6. Doi: 10.3201/EID2110.150847
- 12 Brasil. Ministério da Saúde. Gabinete do Ministro. Portaria nº 204, de 17 de fevereiro de 2016. Define a Lista Nacional de Notificação Compulsória de doenças, agravos e eventos de saúde pública nos serviços de saúde públicos e privados em todo o território nacional, nos termos do anexo, e dá outras providências. [Internet]. 2016 [cited 2022 Oct 27]
- 13 Kuno G, Chang G-JJ, Tsuchiya KR, Karabatsos N, Cropp CB. Phylogeny of the genus *Flavivirus*. *J Virol.* 1998;72(1):73–83. Doi: 10.1128/JVI.72.1.73-83.1998

---

\* De acordo com a Associação Brasileira de Normas Técnicas (ABNT NBR 6023)

- 14 Cunha MS, Esposito DLA, Rocco IM, Maeda AY, Vasami FGS, Nogueira JS, et al. First Complete Genome Sequence of Zika Virus (Flaviviridae, Flavivirus) from an Autochthonous Transmission in Brazil. *Genome Announc.* 2016;4(2). Doi: 10.1128/GENOMEA.00032-16
- 15 Petersen LR, Jamieson DJ, Powers AM, Honein MA. Zika Virus. *N Engl J Med.* 2016 Apr 21;374(16):1552-63. Doi: 10.1056/NEJMra1602113
- 16 Hu T, Li J, Carr MJ, Duchêne S, Shi W. The Asian Lineage of Zika Virus: Transmission and Evolution in Asia and the Americas. *Virol Sin.* 2019;34(1):1. Doi: 10.1007/S12250-018-0078-2
- 17 Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Monitoramento dos casos de arboviroses urbanas causados por vírus transmitidos pelo mosquito *Aedes* (dengue, chikungunya e zika), semanas epidemiológicas 1 a 7, 2022. In: Boletim epidemiológico. 7 ed. Brasília: Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. [Internet]. 2022 [cited 2022 Apr 16]. p. 1–11.
- 18 Gutiérrez-Bugallo G, Piedra LA, Rodriguez M, Bisset JA, Lourenço-de-Oliveira R, Weaver SC, et al. Vector-borne transmission and evolution of Zika virus. *Nat Ecol Evol.* 2019;3(4):561–9. Doi: 10.1038/S41559-019-0836-Z
- 19 Kraemer MUG, Reiner RC, Brady OJ, Messina JP, Gilbert M, Pigott DM, et al. Past and future spread of the arbovirus vectors *Aedes aegypti* and *Aedes albopictus*. *Nat Microbiol.* 2019 4:5. 2019;4(5):854–63. Doi: 10.1038/s41564-019-0376-y
- 20 Oster AM, Russell K, Stryker JE, Friedman A, Kachur RE, Petersen EE, et al. Update: Interim Guidance for Prevention of Sexual Transmission of Zika Virus--United States, 2016. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2016;65(12):323–5. Doi: 10.15585/MMWR.MM6512E3
- 21 Pomar L, Musso D, Malinger G, Vouga M, Panchaud A, Baud D. Zika virus during pregnancy: From maternal exposure to congenital Zika virus syndrome. *Prenat Diagn.* 2019;39(6):420–30. Doi: 10.1002/PD.5446
- 22 Musso D, Nhan T, Robin E, Roche C, Bierlaire D, Zisou K, Shan Yan A, Cao-Lormeau VM, Broult J. Potential for Zika virus transmission through blood transfusion demonstrated during an outbreak in French Polynesia, November 2013 to February 2014. *Euro Surveill.* 2014 Apr 10;19(14):20761. Doi: 10.2807/1560-7917.es2014.19.14.
- 23 Bloch EM, Ness PM, Tobian AAR, Sugarman J. Revisiting Blood Safety Practices Given Emerging Data about Zika Virus. *N Engl J Med.* 2018;378(19):1837–41. Doi: 10.1056/NEJMsb1704752
- 24 Atkinson B, Hearn P, Afrough B, Lumley S, Carter D, Aarons EJ, et al. Detection of Zika Virus in Semen. *Emerg Infect Dis.* 2016;22(5):940. Doi: 10.3201/EID2205.160107
- 25 Davidson A, Slavinski S, Komoto K, Rakeman J, Weiss D. Suspected Female-to-Male Sexual Transmission of Zika Virus — New York City, 2016. *Morb Mortal Wkly Rep.* 2019;65(28):716–7. Doi: 10.15585/MMWR.MM6528E2

- 26 Deckard DT, Chung WM, Brooks JT, Smith JC, Woldai S, Hennessey M, et al. Male-to-Male Sexual Transmission of Zika Virus--Texas, January 2016. *Morb Mortal Wkly Rep.* 2016;65(14):372–4. Doi: 10.15585/MMWR.MM6514A3
- 27 Mead PS, Duggal NK, Hook SA, Delorey M, Fischer M, Olzenak McGuire D, et al. Zika Virus Shedding in Semen of Symptomatic Infected Men. *N Engl J Med.* 2018;378(15):1377–85. Doi: 10.1056/NEJMOA1711038
- 28 Brasil P, Pereira JP, Moreira ME, Ribeiro Nogueira RM, Damasceno L, Wakimoto M, et al. Zika Virus Infection in Pregnant Women in Rio de Janeiro. *N Engl J Med.* 2016;375(24):2321–34. Doi: 10.1056/NEJMOA1602412
- 29 Hoen B, Schaub B, Funk AL, Ardillon V, Boullard M, Cabié A, et al. Pregnancy Outcomes after ZIKV Infection in French Territories in the Americas. *N Engl J Med.* 2018;378(11):985–94. Doi: 10.1056/NEJMOA1709481
- 30 Shapiro-Mendoza CK, Rice ME, Galang RR, Fulton AC, VanMaldeghem K, Prado MV, et al. Pregnancy Outcomes After Maternal Zika Virus Infection During Pregnancy - U.S. Territories, January 1, 2016-April 25, 2017. *Morb Mortal Wkly Rep.* 2017;66(23):615–21. Doi: 10.15585/MMWR.MM6623E1
- 31 Reynolds MR, Jones AM, Petersen EE, Lee EH, Rice ME, Bingham A, et al. Vital Signs: Update on Zika Virus-Associated Birth Defects and Evaluation of All U.S. Infants with Congenital Zika Virus Exposure - U.S. Zika Pregnancy Registry, 2016. *Morb Mortal Wkly Rep.* 2017;66(13):366–73. Doi: 10.15585/MMWR.MM6613E1
- 32 Pomar L, Vouga M, Lambert V, Pomar C, Hcini N, Jolivet A, et al. Maternal-fetal transmission and adverse perinatal outcomes in pregnant women infected with Zika virus: prospective cohort study in French Guiana. *BMJ.* 2018;363:4431. Doi: 10.1136/BMJ.K4431
- 33 Mann TZ, Haddad LB, Williams TR, Hills SL, Read JS, Dee DL, et al. Breast milk transmission of flaviviruses in the context of Zika virus: A systematic review. *Paediatr Perinat Epidemiol.* 2018;32(4):358–68. Doi: 10.1111/PPE.12478
- 34 Duarte G. Infecção pelo vírus Zika durante a gravidez. *Femina.* 2016;44(1):36–47.
- 35 Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. Protocolo de vigilância e resposta à ocorrência de microcefalia relacionada à infecção pelo vírus Zika [Internet]. Brasília: Ministério da Saúde; 2015 [cited 2022 Apr 16].
- 36 Secretaria de Estado da Saúde de São Paulo (SESP-SP). Coordenadoria de Controle de Doenças. Centro de Vigilância Epidemiológica. Vigilância das microcefalias relacionadas à infecção pelo vírus Zika. Informe Técnico N° 1 [Internet]. São Paulo: SES-SP; 2015 [cited 2022 Apr 16]. 1–13 p.
- 37 Lindenbach BD, Rice CM. Molecular biology of flaviviruses. *Adv Virus Res.* 2003;59:23–61. Doi: 10.1016/S0065-3527(03)59002-9
- 38 Faria NR, do Socorro Da Silva Azevedo R, Kraemer MUG, Souza R, Cunha MS, Hill SC, et al. Zika virus in the Americas: Early epidemiological and genetic findings. *Science.* 2016;352(6283):345. Doi: 10.1126/SCIENCE.AAF5036

- 39 Cao-Lormeau VM, Blake A, Mons S, Lastère S, Roche C, Vanhomwegen J, et al. Guillain-Barré Syndrome outbreak associated with Zika virus infection in French Polynesia: a case-control study. *Lancet*. 2016;387(10027):1531–9. Doi: 10.1016/S0140-6736(16)00562-6
- 40 Balm MND, Lee CK, Lee HK, Chiu L, Koay ESC, Tang JW. A diagnostic polymerase chain reaction assay for Zika virus. *J Med Virol*. 2012;84(9):1501–5. Doi: 10.1002/JMV.23241
- 41 Musso D, Bossin H, Mallet HP, Besnard M, Broult J, Baudouin L, et al. Zika virus in French Polynesia 2013-14: anatomy of a completed outbreak. *Lancet Infect Dis*. 2018;18(5):e172–82. Doi: 10.1016/S1473-3099(17)30446-2
- 42 Prisant N, Bujan L, Benichou H, Hayot PH, Pavili L, Lurel S, et al. Zika virus in the female genital tract. *Lancet Infect Dis*. 2016;16(9):1000–1. Doi: 10.1016/S1473-3099(16)30193-1
- 43 Costa F, Sarno M, Khouri R, de Paula Freitas B, Siqueira I, Ribeiro GS, et al. Emergence of Congenital Zika Syndrome: Viewpoint From the Front Lines. *Ann Intern Med*. 2016;164(10):689. Doi: 10.7326/M16-0332
- 44 Miranda-Filho D de B, Martelli CMT, Ximenes RA de A, Araújo TVB, Rocha MAW, Ramos RCF, et al. Initial Description of the Presumed Congenital Zika Syndrome. *Am J Public Health*. 2016;106(4):598–600. Doi: 10.2105/AJPH.2016.303115
- 45 França GVA, Schuler-Faccini L, Oliveira WK, Henriques CMP, Carmo EH, Pedi VD, et al. Congenital Zika virus syndrome in Brazil: a case series of the first 1501 livebirths with complete investigation. *Lancet*. 2016;388(10047):891–7. Doi: 10.1016/S0140-6736(16)30902-3
- 46 Freitas B de P, Dias JR de O, Prazeres J, Sacramento GA, Ko AI, Maia M, et al. Ocular Findings in Infants With Microcephaly Associated With Presumed Zika Virus Congenital Infection in Salvador, Brazil. *JAMA Ophthalmol*. 2016;134(5):529–35. Doi: 10.1001/JAMAOPHTHALMOL.2016.0267
- 47 Freitas DA, Souza-Santos R, Carvalho LMA, Barros WB, Neves LM, Brasil P, et al. Congenital Zika syndrome: A systematic review. *PLoS One*. 2020;15(12). Doi: 10.1371/JOURNAL.PONE.0242367
- 48 Ramalho FS, Yamamoto AY, da Silva LL, Figueiredo LTM, Rocha LB, Neder L, et al. Congenital Zika Virus Infection Induces Severe Spinal Cord Injury. *Clin Infect Dis*. 2017;65(4):687–90. Doi: 10.1093/CID/CIX374
- 49 Coutinho CM, Negrini SFBM, Araujo DCA, Teixeira SR, Amaral FR, Moro MCR, et al. Early maternal Zika infection predicts severe neonatal neurological damage: results from the prospective Natural History of Zika Virus Infection in Gestation cohort study. *BJOG*. 2021;128(2):317–26. Doi: 10.1111/1471-0528.16490
- 50 Rice ME, Galang RR, Roth NM, Ellington SR, Moore CA, Valencia-Prado M, et al. Vital Signs: Zika-Associated Birth Defects and Neurodevelopmental Abnormalities Possibly Associated with Congenital Zika Virus Infection - U.S. Territories and Freely Associated States, 2018. *Morb Mortal Wkly Rep*. 2018;67(31). Doi: 10.15585/MMWR.MM6731E1

- 51 Ventura C v., Ventura LO. Ophthalmologic Manifestations Associated With Zika Virus Infection. *Pediatrics*. 2018;141(Suppl 2):S161. Doi: 10.1542/PEDS.2017-2038E
- 52 Niemeyer B, Hollanda R, Muniz B, Marchiori E. What We Can Find Beyond the Classic Neuroimaging Findings of Congenital Zika Virus Syndrome? *Eur Neurol*. 2020;83(1):17–24. Doi: 10.1159/000505834
- 53 Secretaria de Estado da Saúde de São Paulo(SESP-SP), Centro de Vigilância Epidemiológica da SESP-SP. Protocolo de Vigilância para Gestantes com Exantema [Internet]. São Paulo: SESP-SP; 2016 [cited 2022 Jun 4]. 1–15 p.
- 54 Duarte G, Miranda AE, Bermudez XPD, Saraceni V, Martinez-Espinosa FE. Brazilian protocol for sexually transmitted infections 2020: Zika virus infection. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2021;54(suppl 1). Doi: 10.1590/0037-8682-609-2020
- 55 Sharp TM, Fischer M, Muñoz-Jordán JL, Paz-Bailey G, Erin Staples J, Gregory CJ, et al. Dengue and Zika Virus Diagnostic Testing for Patients with a Clinically Compatible Illness and Risk for Infection with Both Viruses. *MMWR Recomm Rep*. 2019;68(1):1–10. Doi: 10.15585/MMWR.RR6801A1
- 56 Eppes C, Rac M, Dunn J, Versalovic J, Murray KO, Suter MA, et al. Testing for Zika virus infection in pregnancy: key concepts to deal with an emerging epidemic. *Am J Obstet Gynecol*. 2017;216(3):209–25. Doi: 10.1016/J.AJOG.2017.01.020
- 57 Ximenes RA de A, Miranda-Filho D de B, Brickley EB, Montarroyos UR, Martelli CMT, de Araújo TVB, et al. Zika virus infection in pregnancy: Establishing a case definition for clinical research on pregnant women with rash in an active transmission setting. *PLoS Negl Trop Dis*. 2019;13(10). Doi: 10.1371/JOURNAL.PNTD.0007763
- 58 Chang HH, Huber RG, Bond PJ, Grad YH, Camerini D, Maurer-Stroh S, et al. Systematic analysis of protein identity between Zika virus and other arthropod-borne viruses. *Bull World Health Organ*. 2017;95(7):517. Doi: 10.2471/BLT.16.182105
- 59 Duarte G, Moron AF, Timerman A, Fernandes CE, Mariani Neto C, de Almeida Filho GL, et al. Zika Virus Infection in Pregnant Women and Microcephaly. *Rev Bras Ginecol Obstet*. 2017;39(5):235–48. Doi: 10.1055/S-0037-1603450
- 60 Practice Bulletin No. 175: Ultrasound in Pregnancy. *Obstet Gynecol*. 2016;128(6):e241–56. Doi: 10.1097/AOG.0000000000001815
- 61 Villar J, Ismail LC, Victora CG, Ohuma EO, Bertino E, Altman DG, et al. International standards for newborn weight, length, and head circumference by gestational age and sex: the Newborn Cross-Sectional Study of the INTERGROWTH-21st Project. *Lancet*. 2014;384(9946):857–68. Doi: 10.1016/S0140-6736(14)60932-6
- 62 Papageorghiou AT, Ohuma EO, Altman DG, Todros T, Ismail LC, Lambert A, et al. International standards for fetal growth based on serial ultrasound measurements: the Fetal Growth Longitudinal Study of the INTERGROWTH-21st Project. *Lancet*. 2014;384(9946):869–79. Doi: 10.1016/S0140-6736(14)61490-2



- 63 Gordijn SJ, Beune IM, Thilaganathan B, Papageorghiou A, Baschat AA, Baker PN, et al. Consensus definition of fetal growth restriction: a Delphi procedure. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2016;48(3):333–9. Doi: 10.1002/UOG.15884
- 64 Honein MA, Dawson AL, Petersen EE, Jones AM, Lee EH, Yazdy MM, et al. Birth Defects Among Fetuses and Infants of US Women With Evidence of Possible Zika Virus Infection During Pregnancy. *JAMA.* 2017;317(1):59–68. Doi: 10.1001/JAMA.2016.19006
- 65 Oliveira Melo AS, Malinger G, Ximenes R, Szejnfeld PO, Alves Sampaio S, Bispo De Filippis AM. Zika virus intrauterine infection causes fetal brain abnormality and microcephaly: tip of the iceberg? *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2016;47(1):6–7. Doi: 10.1002/UOG.15831
- 66 Mussi-Pinhata MM, Yamamoto AY, Moura Brito RM, de Lima Isaac M, de Carvalho e Oliveira PF, Boppana S, Britt WJ. Birth prevalence and natural history of congenital cytomegalovirus infection in a highly seroimmune population. *Clin Infect Dis.* 2009;49(4):522-8. Doi: 10.1086/600882.
- 67 European Centre for Disease Prevention and Control. Rapid risk assessment: Microcephaly in Brazil potentially linked to the Zika virus epidemic, 25 November 2015 [Internet]. 2015 [cited 2022 Apr 16].
- 68 Rasmussen SA, Jamieson DJ, Honein MA, Petersen LR. Zika Virus and Birth Defects — Reviewing the Evidence for Causality. *N Engl J Med.* 2016;374(20):1981–7. Doi: 10.1056/NEJMs1604338
- 69 Mlakar J, Korva M, Tul N, Popović M, Poljšak-Prijatelj M, Mraz J, et al. Zika Virus Associated with Microcephaly. *N Engl J Med.* 2016;374(10):951–8. Doi: 10.1056/NEJMoa1600651
- 70 Centro de Operações de Emergências em Saúde Pública Sobre Microcefalias (COESP). Informe Epidemiológico N° 23. Semana Epidemiológica 16/2016 (17/04 a 23/04/2016). Monitoramento dos casos de microcefalia no Brasil. [Internet]. 2016 [cited 2022 Jun 2]
- 71 Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo (HC-FMRPUSP). Relatório de Atividades 2016. [Internet]. 2022 [cited 2022 Oct 28]
- 72 Sistema de Informação sobre Nascidos Vivos (SINASC). Secretaria de Vigilância em Saúde do Ministério da Saúde do Brasil. [Internet]. 2021 [cited 2022 Oct 28]
- 73 Gutiérrez-Sánchez LÁ, Becerra-Mojica CH, Rojas MA, Díaz-Martínez LA, Pérez Vera LA, Contreras García GA, et al. Fetal central nervous system anomalies according to RT-PCR and trimester of maternal infection with Zika virus: A prospective cohort study. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2022;101(2):221–31. Doi: 10.1111/aogs.14301
- 74 Lobkowicz L, Miranda-Filho D de B, Montarroyos UR, Martelli CMT, de Araújo TVB, de Souza WV, et al. Co-circulation of Chikungunya Virus during the 2015–2017 Zika Virus Outbreak in Pernambuco, Brazil: An Analysis of the Microcephaly Epidemic Research Group Pregnancy Cohort. *Am J Trop Med Hyg.* 2022;106(6):1711–20. Doi: 10.4269/ajtmh.21-0449

- 75 Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE). Panorama Cidades – Ribeirão Preto. [Internet]. 2021 [cited 2022 Oct 28]
- 76 Díaz-Martínez LA, Rojas MA, Pinilla-García LS, Becerra-Mojica CH, Pérez-Vera LA, Gutiérrez-Sánchez LÁ, et al. Neurodevelopmental outcome of infants without central nervous system anomalies born to symptomatic RT-PCR ZIKV positive women. *PLoS Negl Trop Dis*. 2022;16(3):e0009854. Doi: 10.1371/journal.pntd.0009854
- 77 Pernambuco (Estado). Secretaria Estadual de Saúde. Secretaria Executiva de Vigilância em Saúde. Protocolo Clínico e Epidemiológico para investigação de casos de microcefalia no estado de Pernambuco [Internet]. 2015 [cited 2022 Jun 2]. p. 1–42.
- 78 Marbán-Castro E, Goncé A, Fumadó V, Romero-Acevedo L, Bardají A. Zika virus infection in pregnant women and their children: A review. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2021;265:162–8. Doi: 10.1016/j.ejogrb.2021.07.012
- 79 de Araújo TVB, Rodrigues LC, de Alencar Ximenes RA, de Barros Miranda-Filho D, Montarroyos UR, de Melo APL, et al. Association between Zika virus infection and microcephaly in Brazil, January to May, 2016: preliminary report of a case-control study. *Lancet Infect Dis*. 2016;16(12):1356–63. Doi: 10.1016/S1473-3099(16)30318-8
- 80 Venturi G, Fortuna C, Alves RM, Passos do Prado Paschoal AG, da Silva Júnior PJ, Remoli ME, et al. Epidemiological and clinical suspicion of congenital Zika virus infection: Serological findings in mothers and children from Brazil. *J Med Virol*. 2019;91(9):1577–83. Doi: 10.1002/jmv.25504
- 81 Sulleiro E, Frick MA, Rodó C, Espasa M, Thorne C, Espiau M, et al. The challenge of the laboratory diagnosis in a confirmed congenital Zika virus syndrome in utero. *Medicine*. 2019;98(20):e15532. Doi: 10.1097/MD.00000000000015532
- 82 Coelho A, Crovella S. Microcephaly Prevalence in Infants Born to Zika Virus-Infected Women: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Int J Mol Sci*. 2017;18(8):1714. Doi: 10.3390/ijms18081714
- 83 Musso D, Ko AI, Baud D. Zika Virus Infection — After the Pandemic. *N Engl J Med*. 2019;381(15):1444–57. Doi: 10.1056/NEJMra1808246
- 84 Centers for Diseases Control and Prevention (CDC). Zika during pregnancy. [Internet]. 2022 <https://www.cdc.gov/pregnancy/zika/protect-yourself.html> [cited 2022 Mar 9]
- 85 Cardoso BB, Vieira FMDSB, Saraceni V. Abortion in Brazil: what do the official data say? *Cad Saude Publica*. 2020;36Suppl 1(Suppl 1):e00188718. Doi: 10.1590/01002-311X00188718
- 86 Quenby S, Gallos ID, Dhillon-Smith RK, Podsek M, Stephenson MD, Fisher J, Brosens JJ et al. Miscarriage matters: the epidemiological, physical, psychological, and economic costs of early pregnancy loss. *Lancet*. 2021;397(10285):1658-1667. Doi: 10.1016/S0140-6736(21)00682-6.
- 87 Carvalho TS, Pellanda LC, Doyle P. Stillbirth prevalence in Brazil: an exploration of regional differences. *J Pediatr (Rio J)*. 2018;94(2):200-206. Doi: 10.1016/j.jpmed.2017.05.006.

*Anexo*

## ANEXO

## Anexo 1 – Aprovação do projeto pelo Comitê de Ética em Pesquisa do HC-FMRPUSP



HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA  
DE RIBEIRÃO PRETO DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO



Ribeirão Preto, 24 de junho de 2016.

Ofício nº 2153/2016  
CEP/MGV

**PROCESSO HCRP nº 7404/2016**

Prezados Senhores,

O trabalho intitulado “**HISTÓRIA NATURAL DA INFECÇÃO PELO VÍRUS ZIKA EM GESTANTES E CONSEQUÊNCIAS PARA A GESTAÇÃO, O FETO E A CRIANÇA – (Projeto Zika na Gestação – ZIG)**” – Projeto de Pesquisa versão 1.0 de 25 de maio de 2016, foi analisado “AD REFERENDUM” pelo Comitê de Ética em Pesquisa e enquadrado na categoria: **APROVADO**, bem como a Criação de novo biorrepositório para o estudo Zika na gestação – ZIG; Termo de Consentimento Livre e Esclarecido para bebês nascidos de mães inscritas no período pré-natal versão 1.1 de 22 de junho de 2016; Termo de Consentimento Livre e Esclarecido para mães inscritas no período pré-natal – versão 1.1 de 22 de junho de 2016; Termo de Consentimento Livre e Esclarecido para pais e responsáveis de gestantes menores de idade inscritas no período pré-natal – versão 1.1 de 22 de junho de 2016; Termo de Assentimento para menores de idade inscritas no período pré-natal – versão 1.1 de 22 de junho de 2016.

*De acordo com Carta Circular nº 003/2011/CONEP/CNS, datada de 21/03/2011, o sujeito de pesquisa ou seu representante, quando for o caso, deverá rubricar todas as folhas do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido – TCLE – apondo sua assinatura na última do referido Termo; o pesquisador responsável deverá da mesma forma, rubricar todas as folhas do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido – TCLE – apondo sua assinatura na última página do referido Termo.*

*Este Comitê segue integralmente a Conferência Internacional de Harmonização de Boas Práticas Clínicas (ICH-GCP), bem como a Resolução nº 466/2012 CNS/MS.*

*Lembramos que devem ser apresentados a este CEP, o Relatório Parcial e o Relatório Final da pesquisa.*

Atenciosamente.

**DRª MARCIA GUIMARÃES VILLANOVA**  
Coordenadora do Comitê de Ética em  
Pesquisa do HCRP e da FMRP-USP

Ilustríssimos Senhores

**PROFª DRª MARISA MÁRCIA MUSSI**

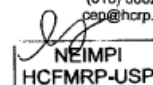
**PROF. DR. GERALDO DUARTE/DRª APARECIDA YULIE YAMAMOTO**

Depto. de Puericultura e Pediatria

HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DE RIBEIRÃO PRETO DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO  
Campus Universitário – Monte Alegre  
14048-900 Ribeirão Preto SP

Comitê de Ética em Pesquisa do HCRP e FMRP-USP  
FWA-00002733; IRB-00002186 e  
Registro Plataforma Brasil /CONEP nº 5440  
(016) 3602-2228  
cep@hcrp.usp.br

www.hcrp.usp.br

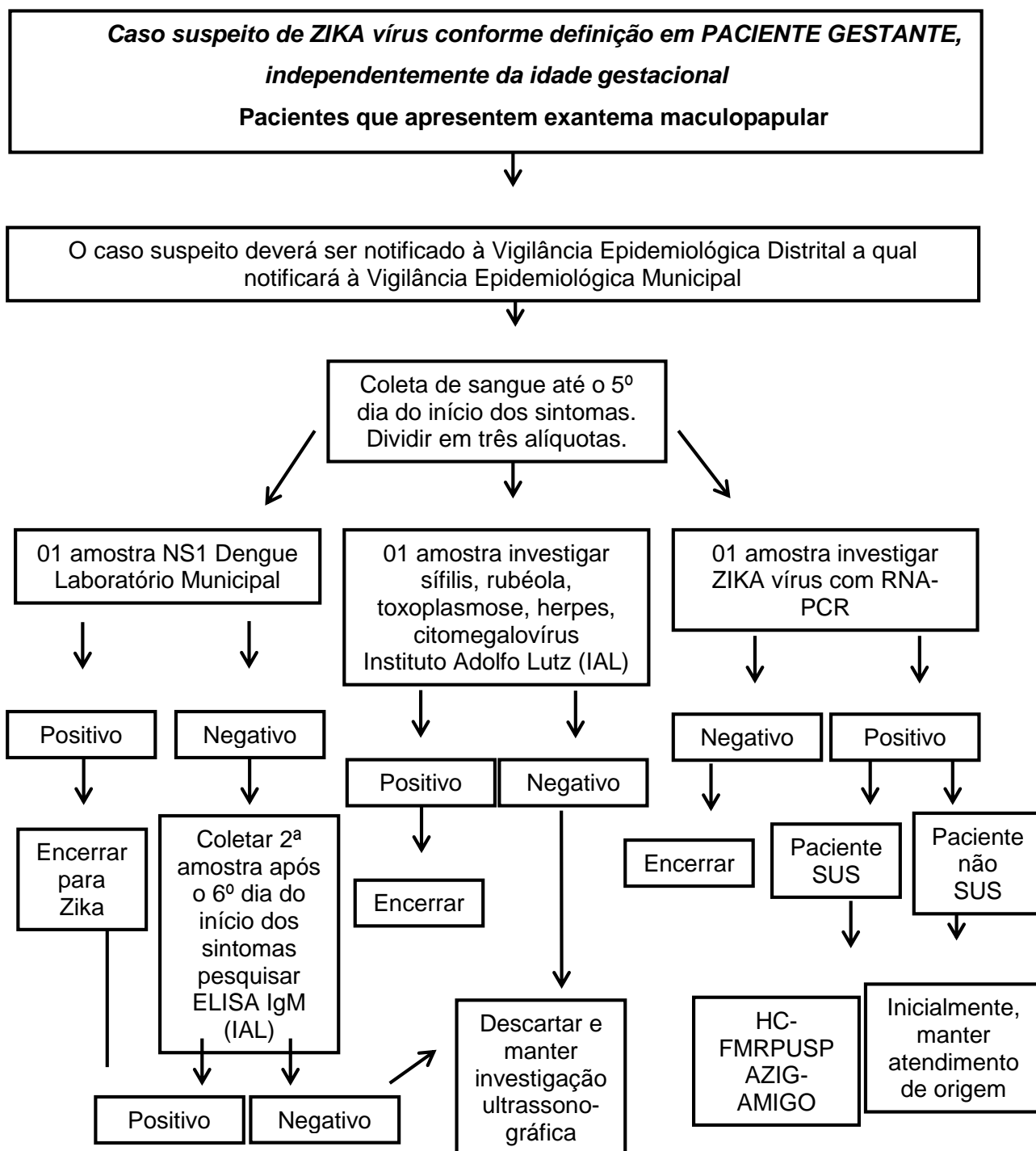


RECEBI em 05/07/16

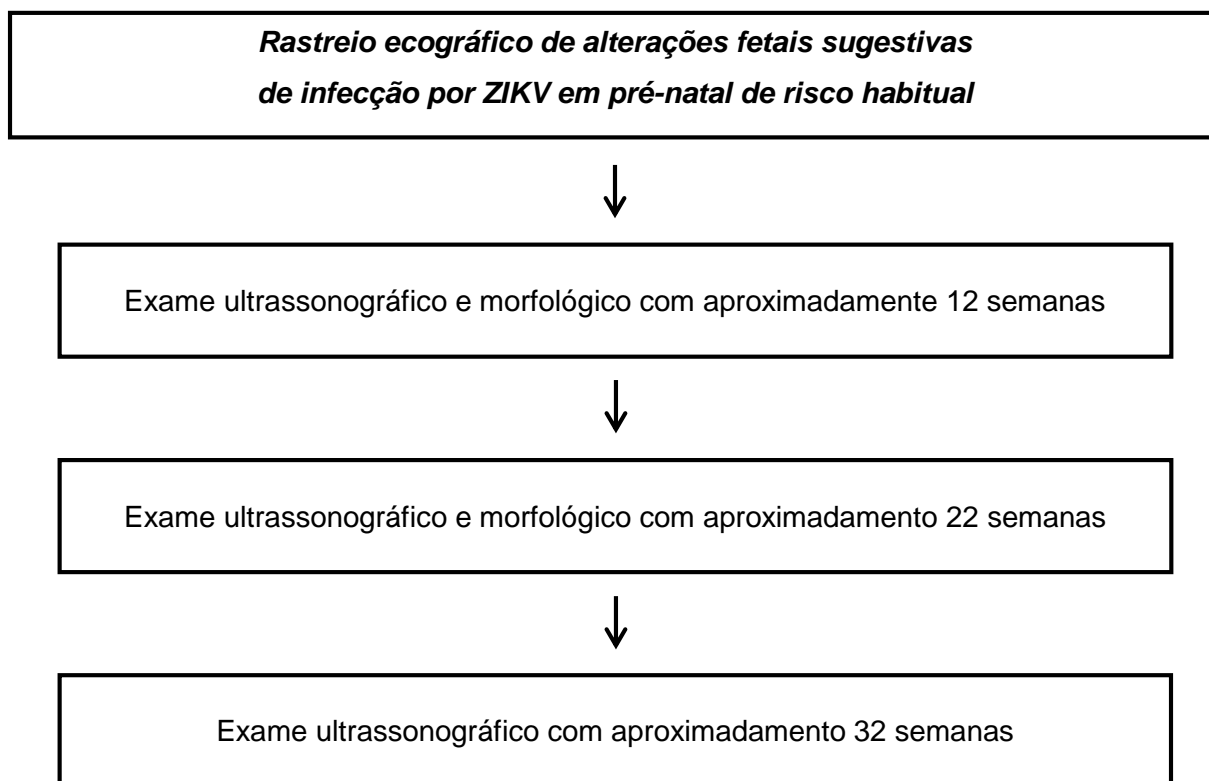
# *Apêndices*

## APÊNDICES

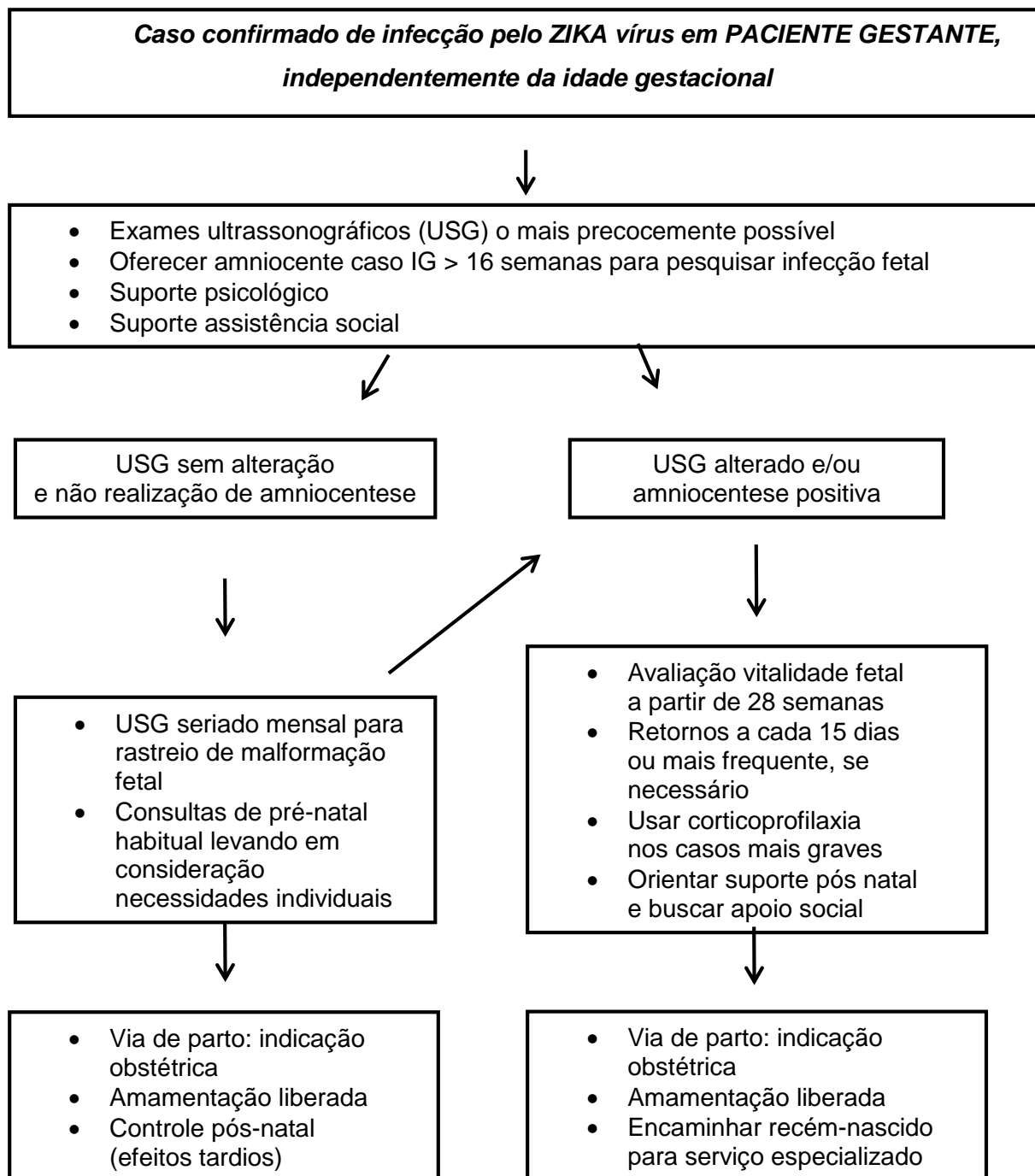
### Apêndice 1 – Protocolo de trabalho: Caso suspeito de ZIKA vírus conforme definição em PACIENTE GESTANTE, independentemente da idade gestacional: Pacientes que apresentem exantema maculopapular



**Apêndice 2 – Protocolo de trabalho: Rastreio ecográfico de alterações fetais sugestivas de infecção por ZIKV em pré-natal de risco habitual**



**Apêndice 3 - Protocolo de trabalho: Caso confirmado de infecção pelo ZIKA vírus em PACIENTE GESTANTE, independentemente da idade gestacional**





#### Apêndice 4 – Protocolo de trabalho: Feto com microcefalia em gestante assintomática

