



REVISÃO / REVIEW / REVISIÓN

Microcephaly zika and viruses: a systematic review

Microcefalia e zika vírus: uma revisão sistemática
Microcefalia zika y virus: una revisión sistemática

Patrícia Shirley Alves de Sousa¹, Marcelo Domingues de Faria², Joice Requião Costa³,
Emanuella Lisboa Baião Lira⁴, Alana Mirelle Coelho Leite⁵, Larissa Lorena de Carvalho⁶

ABSTRACT

Objective: To study aimed to characterize the existing publications and important about the relationship of Zika virus and microcephaly. **Methodology:** This is a systematic review conducted in MEDLINE / PubMed and Science Direct, in February and March 2016 were found 50 publications. Systematic analysis was given by applying the inclusion and exclusion criteria in three stages: reading the titles, abstracts and full text, leaving 34 publications. After delineating the number of studies conducted to systematize the articles into categories. **Results:** Most studies have shown that infection Zika virus during pregnancy is associated with microcephaly. Current tests for assessing the risk of transmitting the virus through sexual intercourse are uncertain. There are no confirmed reports of infection by blood transfusion. There is likely to occur transmission through breast milk, but there is no conclusive evidence. The Zika infection may be associated with changes in vision children. **Conclusion:** microcephaly is associated with infection in Zika during pregnancy. Although less frequent, pay attention to other virus transmission possibilities is important. More studies are needed, since this is a public health problem.

Keywords: Microcephaly. Zika virus. Nursing.

RESUMO

Objetivo: objetivou-se caracterizar as publicações já existentes e mais importantes sobre a relação do vírus Zika e microcefalia. **Metodologia:** Trata-se de uma revisão sistemática, realizada nas bases de dados MEDLINE/PUBMED e Science Direct, em fevereiro e março de 2016. Foram encontradas 50 publicações. A análise sistemática deu-se através da aplicação dos critérios de inclusão e exclusão durante três fases: leitura dos títulos, resumos e texto na íntegra, restando 34 publicações. Após a delimitação do número de estudos realizou-se a sistematização dos artigos em categorias. **Resultados:** Grande parte dos estudos comprovaram que a infecção pelo vírus Zika durante a gravidez está associada a microcefalia. Testes atuais para avaliação do risco de transmissão do vírus pela relação sexual são incertos. Não existem relatos confirmados de infecção por transfusão sanguínea. Há possibilidade de ocorrer transmissão através do leite materno, porém não há evidências conclusivas. A infecção pelo Zika pode estar associada a alterações na visão das crianças. **Conclusão:** A microcefalia está associada a infecção pelo vírus na Zika na gestação. Embora menos frequentes, atentar-se a outras possibilidades de transmissão do vírus é importante. Mais estudos são necessários, visto que esse é um problema de saúde pública.

Descritores: Microcefalia. Zika Vírus. Enfermagem.

RESUMEN

Objetivo: El objetivo del estudio para caracterizar las publicaciones existentes e importante acerca de la relación del virus Zika y microcefalia. **Metodología:** Se trata de una revisión sistemática realizada en MEDLINE / PubMed y Science Direct, en febrero y marzo el año 2016 se encontraron 50 publicaciones. El análisis sistemático se dio mediante la aplicación de los criterios de inclusión y exclusión en tres etapas: la lectura de los títulos, los resúmenes y texto completo, dejando 34 publicaciones. Después de delinear el número de estudios realizados para sistematizar los artículos en categorías. **Resultados:** La mayoría de los estudios han demostrado que la infección por el virus Zika durante el embarazo se asocia con microcefalia. Las pruebas actuales para evaluar el riesgo de transmitir el virus a través de relaciones sexuales son inciertos. No hay informes confirmados de infección por transfusión de sangre. No es probable que se produzca la transmisión a través de la leche materna, pero no hay ninguna evidencia concluyente. La infección Zika puede estar asociada con los cambios en los niños de visión. **Conclusión:** microcefalia está asociada con la infección en Zika durante el embarazo. Aunque menos frecuente, prestar atención a otras posibilidades de transmisión del virus es importante. Se necesitan más estudios, ya que este es un problema de salud pública.

Palabras clave: Microcefalia. virus Zika. Enfermería.

¹ Enfermeira. Mestranda em Ciências da Saúde e Biológicas pela UNIVASF. Petrolina, Pernambuco, Brasil. E-mail: paty-shirley@hotmail.com

² Médico Veterinário. Professor do Programa de Pós-graduação em Ciências da Saúde e Biológicas (Mestrado acadêmico) pela UNIVASF. Petrolina, Pernambuco, Brasil. E-mail: marcelo.faria@univasf.edu.br

³ Enfermeira. Mestranda em Ciências da Saúde e Biológicas pela UNIVASF. Petrolina, Pernambuco, Brasil. E-mail: joyce_requi@hotmail.com

⁴ Enfermeira. Mestranda em Ciências da Saúde e Biológicas pela UNIVASF. Petrolina, Pernambuco, Brasil. E-mail: emanuellalisboabaiao@hotmail.com

⁵ Enfermeira. Mestranda em Ciências da Saúde e Biológicas pela UNIVASF. Petrolina, Pernambuco, Brasil. E-mail: alaninhaenfa@hotmail.com

⁶ Odontóloga. Mestranda em Ciências da Saúde e Biológicas pela UNIVASF. Petrolina, Pernambuco, Brasil. E-mail: lali_carvalho@hotmail.com

INTRODUÇÃO

A transmissão do vírus Zika (ZIKV) vem preocupando a população mundial. Esse, foi identificado pela primeira vez em 1947, ao ser isolado de um macaco (rhesus monkeysin) por cientistas britânicos que estavam realizando uma vigilância da Febre Amarela silvestre no Vale do Zika em Uganda, daí a origem de seu nome⁽¹⁾.

Até a Semana Epidemiológica (SE) 08/2016 confirmou-se a transmissão autóctone do vírus Zika em 31 países/territórios nas Américas⁽²⁾. No Brasil, houve confirmação em 22 Unidades da Federação⁽³⁾.

O vírus possui como principal vetor o mosquito *Aedes aegypti*. Na grande maioria dos casos, a evolução da doença é benigna e os sintomas desaparecem espontaneamente após 3 a 7 dias⁽⁴⁾. Contudo, recentes casos de microcefalia em recém-nascidos estão sendo relacionados com infecção da gestante pelo ZIKV⁽⁵⁾.

A microcefalia consiste em uma malformação congênita, em que o cérebro não se desenvolve de maneira adequada. Pode ser efeito de uma série de fatores de diferentes origens, como substâncias químicas, agentes biológicos infecciosos (vírus, bactérias) e radiação⁽⁶⁾.

No Brasil, até 27 de fevereiro de 2016, 5.909 casos de microcefalia foram notificados, sendo 641 confirmados para microcefalia e/ou alteração do SNC sugestivos de infecção congênita. Dos 5.909, 139 evoluíram para óbito fetal ou neonatal. Desses, 96 permanecem em investigação, 31 foram confirmados para microcefalia e/ou alteração do SNC sugestivos de infecção congênita e 12 foram descartados⁽⁴⁾.

Frente ao exposto e considerando-se os altos índices de incidência de infecções pelo vírus Zika no Brasil e a sua relação com casos de microcefalia em recém-nascidos, objetivou-se caracterizar as publicações já existentes e mais importantes sobre a temática.

METODOLOGIA

Realizou-se uma revisão sistemática através da exploração bibliográfica nas bases de dados eletrônicas MEDLINE/PUBMED e Science Direct. Foram utilizados na busca os descritores “microcephaly” e “Zika virus”, em inglês, selecionados segundo os Descritores em Ciências da Saúde (Decs), e o operador booleano “AND”. Sendo considerados todos os trabalhos publicados nos últimos cinco anos, excluindo-se revisões.

As bases de dados foram acessadas durante os meses de fevereiro e março de 2016, sendo encontrados 50 textos científicos (MEDLINE/PUNMED - 43; Science Direct - 07). A análise sistemática deu-se através da aplicação dos critérios de inclusão (artigos publicados em qualquer idioma relacionando a associação da infecção por Zika Vírus aos casos de recém-nascidos com microcefalia no período de 2012 a 2016) e exclusão (artigos que relatavam isoladamente a infecção pelo Zika Vírus ou microcefalia, não expondo a relação do ZIKV com os casos de microcefalias) durante as três fases: leitura dos títulos, resumos e texto na íntegra. Inicialmente,

algumas publicações foram eliminadas após a leitura dos títulos e do resumo, restando para análise 34 publicações. Nenhuma foi eliminada após leitura na íntegra. Posteriormente, foi realizada a sistematização dos artigos em categorias. Essas foram determinadas em razão da similaridade de temas abordados pelas publicações.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

A associação da microcefalia com a infecção pelo ZIKV

Até o final de setembro de 2015, surgiram os primeiros relatos de várias crianças nascidas com microcefalia em Unidades de Saúde do Estado do Pernambuco, na região Nordeste do Brasil⁽⁷⁾. A partir daí o ZIKV e a transmissão do mesmo da mãe para o feto passaram a ser alvo das mídias e pesquisas em todo o mundo, visto que é um grave problema de saúde pública.

O primeiro relato em relação a transmissão intrauterina do ZIKV, no Brasil, foi através de um estudo com duas mulheres grávidas na Paraíba (Brasil). No mesmo, os fetos foram identificados com microcefalia pelo ultrassom durante o pré-natal e as mães haviam relatado sinais e sintomas característicos de infecção pelo vírus Zika no início da gravidez⁽⁸⁾. Outra pesquisa realizada no mesmo estado com amostras de líquido amniótico de duas mulheres grávidas, cujos fetos tinham sido diagnosticados com microcefalia, reforça esses achados e sugere que o vírus pode atravessar a barreira placentária⁽⁹⁾. No mês de novembro de 2015, o Ministério da Saúde reconheceu a associação entre a infecção pelo vírus e o surgimento de microcefalia. Foi encontrada, no Ceará, a presença do vírus em amostras de sangue e tecidos de um recém-nascido que apresentava microcefalia, segundo pesquisadores do Instituto Evandro Chagas (IEC)⁽¹⁰⁾.

Apesar de ter apresentado destaque mundial somente após o surto ocorrido no Brasil, Bernard et al., em 2014, descreveram em seu estudo características de duas mães e seus recém-nascidos durante um surto de ZIKV na Polinésia Francesa, em 2013. Na pesquisa, os autores investigaram a transmissão perinatal: transplacentária, parto, leite materno e contato próximo entre mãe e recém-nascido. Segundo o mesmo, as mães apresentavam sintomas de infecção pelo vírus, mas apenas um recém-nascido manifestou sinais clínicos de infecção⁽¹¹⁾.

Estudo realizado no Rio de Janeiro (Brasil) com mulheres grávidas que apresentaram exantemas em um período de 5 dias, revelou (mediante amostras de sangue, urina ou ambos) que cerca de 82% apresentaram um teste positivo para ZIKV. Concluindo-se que tal infecção durante a gravidez está associada a resultados graves como morte fetal, insuficiência placentária, restrição de crescimento fetal, lesões no Sistema Nervoso Central (SNC), e a própria microcefalia⁽¹⁵⁾. Outros estudos chegaram as mesmas conclusões^(12, 13, 14, 15, 16).

Em fevereiro de 2016, foi publicado um relato de caso ocorrido na Eslovênia que reforça o vínculo entre a microcefalia e a infecção por ZIKV. Os autores descreveram o caso de uma grávida eslovena que foi infectada pelo vírus após estada no Brasil. No último trimestre da gravidez da gestante, em outubro de 2015, foram detectadas por ecografia muitas alterações no desenvolvimento do feto e da placenta, quando começaram a observação. Embora, ainda, não houvessem suspeitas relacionadas ao ZIKV. Devido aos maus prognósticos e danos no cérebro do feto, a mulher decidiu interromper a gravidez. Posteriormente, a autópsia do feto confirmou que os problemas no desenvolvimento desse se devia a infecção pelo ZIKV, transmitida ao mesmo pela placenta⁽¹⁷⁾.

Algumas pesquisas revelam que o maior risco de microcefalia ou anomalias congênitas associa-se a infecção por ZIKV nos primeiros três meses de gravidez^(18,19). Infecções congênitas por rubéola ou citomegalovírus também apresentam maior gravidade para possíveis sequelas neurológicas nas crianças no mesmo período de gestação^(20,21).

Como pode-se perceber, vários estudos comprovam tal relação.

A transmissão sexual, por transfusão sanguínea e pelo leite materno do ZIKV

Algumas publicações relatam a transmissão do ZIKV pela relação sexual. Essa evidência é baseada no relato de três casos^(22,23,24). Contudo, atualmente, os testes de vírus Zika para a avaliação do risco por transmissão sexual é de valor incerto⁽²⁵⁾.

Não existem relatos confirmados de infecção ZIKV por transfusão, porém há um caso em investigação no Brasil⁽²⁶⁾. Mas, segundo a Associação Americana de Bancos de Sangue, essa é uma plausível forma de transmissão do vírus⁽²⁷⁾.

Alguns dados propõem que pode ocorrer transmissão através do leite materno, porém não há evidências conclusivas⁽²⁸⁾.

Alterações oculares em crianças com microcefalia

Outros estudos presumem que a infecção pelo ZIKV pode estar associada a alterações na visão das crianças, principalmente anormalidades do nervo óptico^(29, 30). Um dos estudos analisados, relatou achados oftálmicos em cada três crianças com microcefalia nascidas após o surto de ZIKV no Brasil⁽³¹⁾.

CONCLUSÃO

A microcefalia está associada a infecção pelo ZIKV. A transmissão intrauterina já foi confirmada em vários estudos. Embora menos frequentes, atentar-se no tocante as outras possibilidades de transmissão do vírus são de suma importância.

Mais estudos são necessários, visto que esse é um problema de saúde pública que, a cada dia, atinge maiores proporções.

Por conseguinte, a consulta de pré-natal torna-se ainda mais importante, visto que as mulheres já se mostravam inseguras e preocupadas com o

desenvolvimento do feto⁽³²⁾ até mesmo antes dos recentes casos de microcefalia no país.

REFERÊNCIAS

1. Dick GW, Kitchen SF, Haddock AJ. Zika virus. I. Isolations and serological specificity. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 1952;46(5):509-20
2. Organização Panamericana de Saúde/Organização Mundial da Saúde. Dados atualizados na semana epidemiológica 08/2016 (até 27/02/2016). Brasília: Ministério da Saúde, 2016. [Acesso em: 02 Feb 2016]. Disponível em: http://www.paho.org/hq/index.php?option=com_content&view=article&id=11585&Itemid=41688&lang=en
3. CGPNCD/DEVIT/SVS - Coordenação-Geral do Programa Nacional de Controle da Dengue. Dados atualizados na semana epidemiológica 08/2016 (até 27/02/2016). Brasília: Ministério da Saúde, 2016. [Acesso em: 02 Feb 2016]. Disponível em: http://combateaedes.saude.gov.br/images/pdf/informe_microcefalia_epidemiologico15.pdf
4. Ministério da Saúde (Brasil). Dengue, Chikungunya e Zika. Brasília: Ministério da Saúde, 2016. [Acesso em: 02 Feb 2016]. Disponível em: <http://combateaedes.saude.gov.br/index.php/tira-duvidas#chikungunya>
5. Ministério da Saúde (Brasil). Secretaria de Vigilância em Saúde. Situação epidemiológica de ocorrência de microcefalias no Brasil, 2015. *Bol Epidemiol.* 2015; 46(34):1-3
6. Ministério da Saúde (Brasil). Microcefalia. Brasília: Ministério da Saúde, 2015. [Acesso em: 02 Feb 2016]. Disponível em: <http://portalsaude.saude.gov.br/index.php/cidadao/orientacao-e-prevencao/xyz-microcefalia>
7. Pernambuco. Secretaria Estadual de Saúde de Pernambuco. Secretaria Executiva de Vigilância em Saúde. Protocolo Clínico e Epidemiológico para investigação de casos de microcefalia no estado de Pernambuco. Versão N° 02. Pernambuco: Secretaria Estadual de Saúde, 2015:42
8. Oliveira Melo AS, Malingier 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
9. Calvet G, Aguiar RS, Melo ASO et al. Detection and sequencing of Zika virus from amniotic fluid of fetuses with microcephaly in Brazil: a case study. *Lancet Infect Dis* 2016. Published online 17 February 2016. 10.1016/S1473-3099(16)00095-5
10. Ministério da Saúde (Brasil). Ministério confirma relação entre vírus Zika e microcefalia. Brasília: Ministério da Saúde, 2015. [Acesso em: 02 Feb 2016]. Disponível em: <http://portalsaude.gov.br/index.php/cidadao/principal/agencia-saude/21014-ministerio-da-saude-confirma-relacao-entre-virus-zika-e-microcefalia>
11. Besnard M, Lastère S, Teissier A, Cao-Lormeau V, Musso D. Evidence of perinatal transmission of Zika virus, French Polynesia, December 2013 and February 2014. *Euro Surveill* 2014;19(13):20751

12. Brasil P, Pereira Júnior JP, Gabaglia CR et al. Zika Virus Infection in Pregnant Women in Rio de Janeiro - Preliminary Report. *N Engl J Med*. 2016. Published on line
13. Sarno M, Sacramento GA, Khouri R et al. Zika Virus Infection and Stillbirths: A Case of Hydrops Fetalis, Hydranencephaly and Fetal Demise. *PLoS Negl Trop Dis*. 2016;10(2): e0004517
14. Martines RB, Bhatnagar J, Keating MK et al. Notes from the field: evidence of Zika virus infection in brain and placental tissues from two congenitally infected newborns and two fetal losses—Brazil, 2015. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2016;65:159-60
15. Check Hayden E. Proving Zika link to birth defects poses huge challenge. *Nature*. 2016;530(7589):142-3
16. Mlakar J, Korva M, Tul N et al. Zika virus associated with microcephaly. *N Engl J Med* 2016.doi:10.1056/NEJMoa1600651. 26862926
17. Oliveira Melo AS, Malinge 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
18. Mlakar J, Korva M, Tul N, et al. Zika virus associated with microcephaly. *N Engl J Med* 2016 (e-pub ahead of print)
19. Organização Panamericana de Saúde/Organização Mundial da Saúde. Zika e gravidez. Brasília: Ministério da Saúde, 2016. [Acesso em: 02 Mar 2016]. Disponível em:http://www.paho.org/Hq/index.php?option=com_content&view=article&id=11552%3Aquestion-and-answers-zika-catid=8424%3Acontent&Itemid=41711&lang=en
20. Schuler-Faccini L, Ribeiro EM, Feitosa IM, et al; Brazilian Medical Genetics Society-Zika Embryopathy Task Force. Possible association between Zika virus infection and microcephaly - Brazil, 2015. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2016;65(3):59-62
21. Dontigny L, Arsenault MY, Martel MJ et al. Society of Obstetricians and Gynecologists of Canada. Rubella in pregnancy. *J Obstet Gynaecol Can* 2008;30(2):152-168
22. Lipitz S, Yinon Y, Malinge G et al. Risk of cytomegalovirus associated sequelae in relation to time of infection and findings on prenatal imaging. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2013;41(5):508-514
23. Burd I, Griffin D. The chasm between public health and reproductive research: what history tells us about Zika virus. *J Assist Reprod Genet*. 2016. Published on line
24. Foy BD, Kobylinski KC, Chilson Foy JL et al. Probable non-vectorborne transmission of Zika virus, Colorado, USA. *Emerg Infect Dis* 2011;17(5):880-882
25. Musso D, Roche C, Robin E, Nhan T, Teissier A, Cao-Lormeau VM. Potential sexual transmission of Zika virus. *Emerg Infect Dis* 2015;21(2):359-361
26. Oster AM, Brooks JT, Stryker JE et al. Interim Guidelines for Prevention of Sexual Transmission of Zika Virus - United States, 2016. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2016;65(5):120-1
27. AABB. Association Bulletin #16-03. Zika, dengue, and chikungunya viruses. 2016. . [Acesso em: 10 Mar 2016]. Disponível em: <https://www.aabb.org/programs/publications/bulletins/Documents/ab16-03.pdf>
28. Marano G, Pupella S, Vaglio S, Liumbruno GM, Grazzini G. Zika virus and the never-ending story of emerging pathogen and transfusion medicine. *Blood Transfus* 2015:1-6
29. Besnard M, Lastère S, Teissier A, Cao-Lormeau V, Musso D. Evidence of perinatal transmission of Zika virus, French Polynesia, December 2013 and February 2014. *Euro Surveill* 2014;19(13):2075135. de Paula Freitas B, de Oliveira Dias JR, Prazeres J, Sacramento GA, Ko AI, Maia M, Belfort Júnior R . Ocular findings in infants with microcephaly associated with presumed Zika virus congenital infection in Salvador, Brazil. 2016. [published on line]. *JAMA Ophthalmol*. doi:10.1001/jamaophthalmol.2016:0267
30. Ventura CV, Maia M, Ventura BV, Linden VV, Araújo EB, Ramos RC, Rocha MA, Carvalho MD, Belfort Júnior R , Ventura LO. Ophthalmological findings in infants with microcephaly and presumable intra-uterus Zika virus infection. *Arq Bras Oftalmol*. 2016;79(1):1-3
31. Ventura CV, Maia M, Bravo-Filho V, Góis AL, Belfort R Jr. Zika virus in Brazil and macular atrophy in a child with microcephaly. *Lancet*. 2016 Jan 16;387:228
32. Nascimento, VF, Silva, JES, Borges, AP, Terças, ACP, Lemes, AG, Silva, RGM. Percepção de puérperas sobre as primeiras consultas de pré-natal no interior de Mato Grosso. *Rev Enferm UFPI*. 2016; 5(1):46-51.

Sources of funding: No

Conflict of interest: No

Date of first submission: 2016/08/04

Accepted: 2016/10/06

Publishing: 2016/12/01

Corresponding Address

Patrícia Shirley Alves de Sousa

Endereço: Rua Aristarco Lopes, 393, Edf. Valéria, ap. 102, centro.

Petrolina, PE. CEP: 56302-100

Telefone: (89) 99404-8340/ (87) 99968-4382