



# **Guia de manejo da infecção pelo vírus zika**

**Versão 19/03/2016**

## **Elaboração:**

**Melissa Falcão, Antonio Carlos Bandeira, Kleber Luz, Alberto Chebabo, Helena Brígido, Iza Lobo, Artur Timerman, Rodrigo Angerami, Clóvis Arns da Cunha, Helio Bacha, Jessé Alves, Alexandre Naime Barbosa, Ralcyon Teixeira, Leonardo Weissmann, Priscila Rosalba de Oliveira, Marcos Antônio Cyrillo, Sergio Cimerman**

- 1 – Introdução
- 2 – Epidemiologia
  - 2.1 – Distribuição geográfica
  - 2.2 – Modos de Transmissão
- 3 – Manifestações clínicas
  - 3.1 Sinais e sintomas
  - 3.2 – Complicações congênicas
  - 3.3 – Complicações do sistema nervoso central
- 4 – Alterações laboratoriais
- 5 – Diagnóstico diferencial
- 6 – Diagnóstico laboratorial
  - 6.1 – Tipos de exames laboratoriais disponíveis e amostras exigidas
  - 6.2 – Interpretação dos resultados
- 7 – Manejo dos casos
  - 7.1 – Manejo da Síndrome Aguda por Zika
  - 7.2 – Manejo Gestantes
  - 7.3 – Manejo Microcefalia/ Malformações congênicas
  - 7.4 – Manejo Síndrome de Guillain-Barré
- 8 – Medidas de controle na saúde pública
- 9 – Prevenção e proteção pessoal
- Bibliografia



## **1 - INTRODUÇÃO**

O vírus zika é um arbovírus do gênero *Flavivirus*, família *Flaviviridae*, identificado pela primeira vez em 1947 na Floresta Zika em Uganda durante um programa de monitorização da febre amarela selvagem. Está relacionada com outros flavivírus, incluindo os vírus da dengue, da febre amarela e febre do Oeste do Nilo.

Surtos da doença foram notificados, pela primeira vez, na região do Pacífico, em 2007 e 2013, respectivamente nas ilhas Yap e Polinésia Francesa, e em 2015 nas Américas (Brasil e Colômbia) e na África (Cabo Verde). Uma rápida expansão geográfica vem sendo observada desde então, com mais de 13 países nas Américas reportando transmissão autóctone, com casos esporádicos ou de surtos. Importante mencionar o crescente número de países de outros continentes que vêm notificando a ocorrência de casos importados de infecção pelo vírus zika, demonstrando grande potencial de disseminação em âmbito global.

Com a ocorrência dos surtos de zika, complicações do sistema nervoso central e autoimunes, previamente reportadas na Polinésia Francesa, passaram a ser observadas também nas Américas.

A infecção durante a gravidez tem sido associada a microcefalia congênita, malformações fetais e perdas fetais, levando o Ministro da Saúde do Brasil a declarar estado de Emergência em Saúde Pública de Importância Nacional em novembro de 2015, após constatação de alteração no padrão epidemiológico de ocorrências de microcefalia em Pernambuco e outros estados do Nordeste.

Frente ao significativo aumento da incidência de síndromes neurológicas e de casos de microcefalias potencialmente relacionados ao vírus da zika, em fevereiro de 2016 a OMS declarou Estado de Emergência em Saúde Pública Internacional. A fim de se contextualizar a relevância do evento, essa foi a quarta vez que a OMS declarou estado de emergência global para uma epidemia viral. As decisões anteriores foram tomadas para o H1N1 (2009), poliomielite (2014) e ebola (2014).

Em 18/02/2016, o Ministério da Saúde divulgou portaria que tornou compulsória a notificação de casos suspeitos de zika em todo país. A doença se junta a outras arboviroses, como dengue, febre amarela, febre do Nilo Ocidental, chikungunya, que já pertenciam à Lista Nacional de Notificação Compulsória.



## **2 - EPIDEMIOLOGIA**

### **2.1 - DISTRIBUIÇÃO GEOGRÁFICA**

Em humanos, o vírus zika foi identificado pela primeira vez 1952, em Uganda e na Tanzânia. De 1952 a 1981, várias evidências sorológicas de infecção pelo vírus foram reportadas em países da África, e em partes da Ásia.

Em 2007 ocorreu a primeira epidemia fora da África e da Ásia, nas Ilhas Yap da Micronésia quando se estimou que mais de 70% da população acima de 3 anos foram infectados. Outro grande surto de febre do zika ocorreu, concomitantemente com epidemia de dengue - sorotipos 1 e 3 - na Polinésia Francesa em 2013-2014 afetando cerca de 32.000 pessoas.

No ano de 2014, casos de infecção pelo vírus zika foram reportados na ilha de Páscoa, território do Chile. Em maio de 2015, meses após o relato de aumento de incidência de doença febril exantemática até então de causa não identificada em estados da região Nordeste do país, a circulação do zika vírus foi confirmada no Brasil, inicialmente na Bahia em 29 de abril de 2015 a partir da análise de amostras de pacientes com quadro exantemático em Camaçari, Bahia, e posteriormente em 09 de maio de 2015 no Rio Grande do Norte, com identificação do genótipo Asiático. Em maio foram confirmados casos laboratorialmente também em Sumaré e Campinas/SP, Maceió/AL e Belém/PA. Desde então, vem sendo observada uma rápida expansão das áreas de circulação e transmissão autóctones do vírus, notadamente em estados da região Nordeste. Estima-se que mais de 1 milhão de brasileiros tenham sido infectados pelo vírus zika no ano de 2015, refletindo a capacidade do vírus de causar surtos em larga escala onde o vetor biológico está presente.

Até o momento (19/03/16), apresentam circulação autóctone do vírus zika, 23 unidades da federação: Goiás, Minas Gerais, Distrito Federal, Mato Grosso do Sul, Roraima, Amazonas, Pará, Rondônia, Mato Grosso, Tocantins, Maranhão, Piauí, Ceará, Sergipe, Rio Grande do Norte, Paraíba, Pernambuco, Alagoas, Bahia, Espírito Santo, Rio de Janeiro, São Paulo e Paraná.

Em âmbito global, o vírus se encontra em circulação em 59 países e territórios, sendo 33 no Continente Americano.

### **2.2 - MODOS DE TRANSMISSÃO**

É transmitido primariamente pela picada de mosquitos do gênero *Aedes* infectados, sobretudo o *Aedes aegypti* e o *Aedes albopictus*.



Em humanos o período de viremia é curto, sendo mais frequente a identificação até o quinto dia do início dos sintomas, muito embora o RNA do vírus zika já ter sido identificado no sangue no primeiro dia e até 11 dias após início da doença.

Além da transmissão vetorial, outras formas de transmissão até então teóricas ou anedóticas passaram a receber maior atenção. O RNA do vírus da zika já foi detectado no sangue, urina, sêmen, saliva, líquido, líquido amniótico e leite materno.

Após a identificação de dois casos prováveis de transmissão por transfusão de sangue em Campinas/SP, muito se discute acerca da relevância dessa via de transmissão.

O relato de detecção do PCR - zika na urina até 20 dias do início dos sintomas em estudo realizado na Polinésia Francesa, ainda que sem confirmação de infectividade, suscitou discussões sobre a necessidade de melhor compreensão da importância desse material biológico como agente infectante.

Houve detecção no sêmen pelo período de até 10 semanas após a recuperação dos sintomas da infecção, tendo sido descritos casos prováveis de transmissão sexual do homem para mulher.

Testes realizados no líquido amniótico de gestantes possivelmente infectadas pelo zika vírus e cujos fetos tiveram microcefalia diagnosticada foram positivos para zika vírus. Evidenciando que o vírus é capaz de atravessar a barreira placentária e, de modo cada vez mais evidente, causar malformações fetais.

A presença do vírus já foi evidenciada por meio da detecção do RNA viral no leite materno de mães com quadro agudo de infecção, porém, como **não há casos confirmados de transmissão através da amamentação**, continua a ser **mantida** a orientação da **manutenção** do aleitamento materno devido aos benefícios da amamentação prevalecerem sobre os riscos de uma transmissão do vírus pelo leite materno, até agora não documentada.

A identificação do vírus na urina, leite materno, saliva e sêmen, a luz do conhecimento atual, apresenta potencial utilidade no diagnóstico da doença, não sendo possível afirmar eventual relevância para transmissão do vírus para outra pessoa.



### **3 - MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS**

#### **3.1 - SINAIS E SINTOMAS**

Estima-se que manifestações clínicas ocorra em cerca de 20 % dos indivíduos infectados, sendo portanto a infecção assintomática mais frequente. Essas estimativas foram baseadas em um único estudo realizado através de inquéritos sorológicos domiciliar por meio de realização de sorologia para zika (IgM).

O período de incubação no humano é desconhecido, sendo estimado entre 2 a 14 dias após a picada do mosquito vetor.

O quadro clínico tipicamente inclui rash maculopapular frequentemente acompanhado de prurido, febre baixa (37,8 a 38,5°C), artralgia (principalmente nas articulações dos pés e mãos) e conjuntivite não purulenta. Outras manifestações comumente reportadas são mialgia, cefaleia, dor retro orbitária e astenia. Pode haver também edema periarticular, linfonodomegalia, úlceras orais, dor abdominal, náuseas e diarreia.

Na maioria dos pacientes, os sintomas são usualmente leves e apresentam resolução espontânea após cerca de 2 a 7 dias. No entanto, em alguns pacientes a artralgia pode persistir por cerca de um mês.

- ❖ Até o momento não se conhece o tempo de duração da imunidade conferida pela infecção natural do vírus zika.

#### **DEFINIÇÃO DE CASO SUSPEITO DE ZIKA PELO MINISTÉRIO DA SAÚDE DO BRASIL**

- **Caso suspeito:** - “Pacientes que apresentem exantema maculopapular pruriginoso acompanhado de dois ou mais dos seguintes sinais e sintomas:
  - Febre
  - Hiperemia conjuntival sem secreção e prurido
  - Poliartralgia
  - Edema periarticular”

#### **DEFINIÇÃO DE CASO CONFIRMADO DE ZIKA PELO MINISTÉRIO DA SAÚDE DO BRASIL**

- **Caso confirmado:** - “Caso suspeito com um dos seguintes testes positivos/reagentes específicos para diagnóstico de zika:



- **Isolamento viral**
- **Deteção de RNA viral por reação da transcriptase reversa (RT-PCR)**
- **Sorologia IgM (em populações onde existe a cocirculação do vírus da dengue há uma alta chance de ocorrer reações falso positivas) ”**

❖ Para controle epidemiológico após a confirmação de circulação autóctone, os demais casos agudos de zika devem ser confirmados por critério clínico-epidemiológico, exceto quando em gestantes, manifestações neurológicas e óbitos.

### **3.2 - COMPLICAÇÕES CONGÊNITAS**

Em geral, malformações congênitas, incluindo microcefalia, tem etiologia complexa e multifatorial e podem ser causadas por infecção durante a gravidez bem como por distúrbios cromossômicos, exposição a toxinas ambientais e doenças metabólicas. A relação temporal e espacial entre surtos de zika e aumento da incidência de microcefalia em estados com transmissão autóctone documentada, passou a indicar uma, cada vez mais provável, relação causal entre os dois eventos epidemiológicos.

Tal relação vem se tornando cada vez mais consistente após a detecção do RNA viral pela técnica de PCR para zika em líquido amniótico, placenta, sangue do cordão umbilical e tecido cerebral. Foi demonstrado, também, a capacidade do vírus em infectar e atravessar a barreira placentária podendo, então, acometer o tecido nervoso em formação.

No Brasil, a partir da confirmação do surto de zika a incidência de microcefalia aumentou mais de 20 vezes em relação ao que seria esperado.

Durante investigações conduzidas em relação a 35 crianças com microcefalia, 74% das mães com suspeita de ter tido zika durante a gestação no Nordeste do Brasil, relataram rash cutâneo durante o 1° e 2° trimestre.

Retrospectivamente, após notificação do Brasil à Organização Mundial de Saúde, houve a identificação de casos de microcefalia também na Polinésia Francesa, recentemente relatado na literatura.

Identificação de feto com alterações do Sistema Nervoso Central (SNC), durante a gestação, segundo orientação do Ministério da saúde, são de notificação obrigatória.



## **DEFINIÇÃO DE CASO**

**CASO NOTIFICADO:** - "Feto que apresente, pelo menos, um dos seguintes critérios referentes às alterações do sistema nervoso central, identificadas em exame ultrassonográfico:

- Presença de calcificações cerebrais E/OU
- Presença de alterações ventriculares E/OU
- Pelo menos dois dos seguintes sinais de alterações de fossa posterior: hipoplasia de cerebelo, hipoplasia do vermis cerebelar, alargamento da fossa posterior maior que 10mm e agenesia/hipoplasia de corpo caloso."

### **Achados na Ultrasonografia transfontanela e Tomografia de crânio incluem:**

- Calcificações cerebrais, principalmente periventricular, no parênquima, áreas talâmicas e gânglio basal.
- Ventriculomegalia.
- Lisencefalia.

### **Outros achados Ultrassonográficos:**

- Artrogripose.
- Retardo do crescimento intrauterino.
- Alterações do fluxo arterial nas artérias cerebral ou umbilical.
- Oligodramnio ou anidrâmnio.

❖ **Os achados ultrassonográficos podem ser detectados a partir da 18<sup>o</sup> a 20<sup>o</sup> semana de gestação.**

Pode haver envolvimento ocular, principalmente alteração pigmentar e atrofia macular e anormalidades do nervo óptico.



### **3.3 - COMPLICAÇÕES DO SISTEMA NERVOSO CENTRAL**

A Síndrome de Guillain-Barré (SGB) é uma doença autoimune caracterizada por uma polirradiculoneuropatia desmielinizante inflamatória aguda. A função motora é usualmente afetada, começando distalmente e progredindo proximalmente pelo período de 4 semanas. Os pacientes apresentam fraqueza generalizada, arreflexia e graus variáveis de distúrbios sensoriais e de envolvimento dos nervos cranianos. Há formas com acometimento motor e sensitivo, até formas exclusivamente sensitivas. O risco aumenta com a idade e é mais frequente em homens do que em mulheres. Aproximadamente 25% dos pacientes requerem UTI e 3 a 5% morrem. A incidência anual esperada é de 1 para cada 100.000 habitantes.

Foi observado aumento na incidência de SGB em concomitância com surtos de zika na Polinésia Francesa, Brasil, El Salvador, Colômbia, Suriname e Venezuela.

Estudo caso-controle retrospectivo realizado na Polinésia Francesa e publicado em fevereiro de 2016 relatou 42 casos de síndrome de Guillain-Barré durante o surto ocorrido no período de 2013-2014, com detecção de IgM ou IgG para zika em 98% dos pacientes e anticorpos neutralizantes para zika em 100% dos casos, comparado com 56% do grupo controle. Os sintomas mais comuns foram fraqueza muscular generalizada (74%) e paralisia facial (64%).

Tem sido frequente a observação de paralisia facial bilateral. A maioria dos pacientes (88%) reportaram um quadro compatível com zika vírus em média 6 dias antes do início dos sintomas neurológicos.

Na Venezuela foram notificados 252 casos de SGB no período de 01 – 31 de janeiro de 2016, com PCR-zika positivo em três casos, incluindo um caso fatal.

No Brasil entre janeiro e novembro de 2015 foram notificados 1.708 casos de SGB sendo mais significativo o aumento do número de casos em alguns estados, especialmente, Alagoas (516,7%), Bahia (196,1%), Rio Grande do Norte (108,7%), Piauí (108,3%), Espírito Santo (78,6%) e Rio de Janeiro (60,9%).

Até o momento, não está estabelecida, de modo definitivo, os determinantes relacionados ao aumento da incidência de SGB no Brasil, Colômbia, El Salvador e Suriname, sobretudo em um cenário de circulação simultânea de dengue, chikungunya e zika, todos potencialmente relacionados à ocorrência de síndromes neurológicas.

Outras arboviroses como dengue, chikungunya, encefalite japonesa e febre do Oeste do Nilo já foram incriminadas como agentes relacionados à ocorrência de Síndrome de Guillain-Barré.

Assim como outros flavívirus, o zika vírus pode causar outras síndromes neurológicas como meningite, meningoencefalite e mielite, como descrito no surto da Polinésia Francesa.



#### **4 - ALTERAÇÕES LABORATORIAIS**

Inespecíficas – são relatados de discretas a moderadas leucopenia e trombocitopenia, ligeira elevação da dosagem de desidrogenase láctica sérica, gama glutamiltransferase e de marcadores de atividade inflamatória (proteína, fibrinogênio e ferritina).

Devido a paucidade de estudos clínicos o que tem sido descrito são alterações discretas nos parâmetros hematológicos e menos ainda nas enzimas hepáticas, não havendo em geral alterações significativas nesses parâmetros.



## **5 - DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL**

- Dengue: Febre mais elevada, mialgia mais intensa, astenia mais acentuada, podendo complicar com hemorragias e alterações hemodinâmicas, incluindo choque. Não costuma causar conjuntivite.

Alterações laboratoriais expressivas, com hemoconcentração, plaquetopenia e alteração das enzimas hepáticas.

- Chikungunya: Febre elevada assim como se observa na dengue, sendo o maior diferencial a intensidade da poliartralgia/poliartrite de início súbito e debilitante, podendo estar associado a edema articular/periaricular desde o início do quadro. Rash cutâneo pruriginoso pode estar presente com duração habitualmente menor do que na zika. Pode cursar com conjuntivite leve.
- Parvovírus: Pode causar artrite ou artralgia aguda e simétrica, mais frequentemente nas pequenas articulações das mãos e pés, pulsos e joelhos. Frequentemente se observa rash cutâneo.
- Rubéola: Costuma causar febre baixa e coriza. Presença de rash cutâneo inicialmente na face e se espalha para o tronco. Pode haver artrite e linfadenopatia.
- Sarampo: Presença de febre, tosse, dor de garganta, coriza, conjuntivite e linfadenite. Manchas de Koplik podem preceder o rash generalizado.
- Riquetsioses: Caracteriza-se pela ocorrência de febre, cefaleia, mialgia e exantema maculopapular, centrípeto e não pruriginoso. Como complicações são descritas sufusões hemorrágicas, hemorragias, insuficiência respiratória, insuficiência renal, alterações neurológicas e choque.
- Malária: periodicidade da febre, paroxismo, insuficiência renal, icterícia, alteração do nível de consciência, hepato ou esplenomegalia e história de exposição em áreas de transmissão.
- Leptospirose: mialgia intensa, sufusão ocular, icterícia rubínica, oligúria, hemorragia subconjuntival. História de exposição a águas contaminadas.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DENGUE X ZIKA X CHIKUNGUNYA

Sinais/Sintomas	Dengue	Zika	Chikungunya
Febre (duração)	Acima de 38°C (4 a 7 dias)	Afebril ou febre baixa < 38,5°C (1-2 dias subfebril)	Febre alta > 38°C (2-3 dias)
Rash cutâneo (frequência)	A partir do 4º dia (30 a 50% dos casos)	Surge no 1º ou 2º dia (90 – 100% dos casos)	Surge 2-5 dias (50% dos casos)
Mialgia (frequência)	+++ / +++	++ / +++	++ / +++
Artralgia (frequência)	Raro	Variável, em punhos e mãos com regressão completa	Frequente, poliarticular
Intensidade da artralgia	Leve	Leve/moderada	Moderada/Intensa
Edema articular/periarticular (frequência)	Raro	Leve intensidade	Frequente e de moderada a intenso
Conjuntivite não purulenta	Raro	50-90% dos casos	30%
Cefaléia (Frequência e intensidade)	Frequente e forte intensidade	Frequente e moderada intensidade	Frequente e moderada intensidade
Prurido	Leve	Moderado a intenso	Leve
Linfonodomegalia (frequência)	Raro	Moderada	Moderada
Acometimento neurológico	Raro	Síndrome de Guillain-Barré	Raro (predominante em neonatos)

Adaptado de um painel de especialistas da Sociedade Brasileira de Infectologia (SBI) modificado da Fonte: Ministério da Saúde Secretaria de Vigilância em Saúde 'PROTÓCOLO DE VIGILÂNCIA E RESPOSTA À OCORRÊNCIA DE MICROCEFALIA RELACIONADA À INFECÇÃO PELO VÍRUS ZIKA Brasília – DF. Dez 2015

## **6 - DIAGNÓSTICO LABORATORIAL**

### **6.1 - TIPOS DE AMOSTRAS LABORATORIAIS DISPONÍVEIS E AMOSTRAS EXIGIDAS**

O diagnóstico laboratorial específico baseia-se principalmente na detecção do RNA viral a partir de espécimes clínicos. Em amostras de sangue é possível a detecção pelo período de 1 a 5 dias após o início dos sintomas. Resultados negativos não excluem o diagnóstico, pois a sensibilidade do RT-PCR é estimada em 40%.

Devido a maior persistência do vírus na urina, quando o paciente se encontrar após o 5º dia de doença realizar o RT-PCR na urina, sendo indicado a realização até o 15º dia do início dos sintomas.

Em geral, considera-se que os testes sorológicos possam detectar o IgM a partir do 4º dia e o IgG a partir do 12º dia.

A sorologia para zika em populações com circulação simultânea ou prévia de outros flavivírus são passíveis de imprecisão devido ao risco de reação cruzada, levando a resultados falso positivos. Por esse motivo, resultados positivos devem ser analisados com cautela por poderem representar exposição prévia a outros flavivírus (como vírus dengue) ou vacinação no passado de febre amarela ou encefalite japonesa.

Resultados sorológicos negativo (IgM e IgG não reagentes) se o teste foi obtido entre 2 até 12 semanas após a exposição sugere que a infecção não ocorreu.

#### **Quadro 1: Resumo das recomendações para diagnóstico específico de zika.**



#### **Orientação do Ministério da Saúde**

Colher amostras dos primeiros casos de uma área sem confirmação laboratorial de “Doença aguda pelo vírus zika”, 100% (todas) as gestantes com suspeita de “Doença aguda pelo vírus zika”, 100% (todos) os óbitos suspeitos de doença pelo vírus zika e 100% (todos) os pacientes internados com manifestação neurológica em Unidades Sentinela, com suspeita de infecção viral prévia (zika, dengue e chikungunya)

## COLETA DAS AMOSTRAS

Tabela 1 - Orientações para colheita, armazenamento, conservação e transporte de amostras de sorologia, isolamento viral e diagnóstico molecular dos casos suspeitos de zika

Tipo de Diagnóstico	Tipo de Material	Procedimento de coleta	Armazenamento e conservação	Acondicionamento e transporte <sup>1</sup>	
Sorologia	Soro	Coletar cerca de 10 ml de sangue do adulto, sem anticoagulante, sendo a 1ª coleta 3 a 5 dias após o início dos sintomas e a 2ª coleta após 3 a 4 semanas. Separar no mínimo 2 a 3 ml do soro, para sorologia.	Utilizar tubo plástico estéril com tampa de rosca e anel de vedação. Rotular o tubo com o nome do paciente, data da coleta e tipo de amostra. <b>Conservar em freezer a -20°C.</b>	Acondicionar em caixa de transporte de amostra biológica (Categoria B UN/3373) com gelo reciclável.	
	Líquor	Coletar 1 ml	Utilizar tubo plástico estéril com tampa de rosca e anel de vedação. Rotular o tubo com o nome do paciente, data da coleta e tipo de amostra. <b>Conservar em freezer a -20°C.</b>	Acondicionar em caixa de transporte de amostra biológica (Categoria B UN/3373) com gelo reciclável.	
RT-PCR	Sangue/soro	Coletar cerca de 10 ml de sangue sem anticoagulante, de 3 a 5 dias após o início dos sintomas. Separar no mínimo 2 a 3 ml do soro, para a RT-PCR.	resistente à temperatura com tampa de rosca e anel de vedação. Rotular o tubo com o nome do paciente, data da coleta e tipo de amostra. <b>Conservar em freezer a -20 ou -70°C até o envio para o laboratório.</b>	Acondicionar em caixa de transporte de amostra biológica (Categoria B UN/3373) com gelo seco.	
	Líquor	Coletar 1 ml	Utilizar tubo plástico estéril, resistente à temperatura, com tampa de rosca e anel de vedação. Rotular o tubo com o nome do paciente, data da coleta e tipo de amostra. <b>Conservar em freezer a -20 ou -70°C preferencialmente até o envio para o laboratório.</b>	Acondicionar em caixa de transporte de amostra biológica (Categoria B UN/3373) com gelo seco.	
	Urina	Coletar 10 ml até 8 dias após o início dos sintomas	Utilizar tubo plástico estéril, resistente à temperatura, com tampa de rosca e anel de vedação. Rotular o tubo com o nome do paciente, data da coleta e tipo de amostra. <b>Conservar em freezer a -20 ou -70°C preferencialmente até o envio para o laboratório.</b>	Acondicionar em caixa de transporte de amostra biológica (Categoria B UN/3373) com gelo seco	
	<b>Instruções para coleta e encaminhamento de amostras para Diagnóstico Laboratorial dos óbitos suspeito de Zika</b>				
	Visceras	Coletar 1cm3 de cérebro, fígado, coração, pulmão, rim e baço	Utilizar tubo plástico estéril sem NENHUM tipo de conservante (seco), resistente à temperatura ultra baixa com tampa de rosca e boa vedação. Colocar o fragmento de cada viscera em tubos separados. Rotular os com o nome do paciente, data de coleta e tipo de viscera. <b>Conservar em freezer a -20 ou -70°C preferencialmente até o envio para o laboratório.</b>	Acondicionar em caixa de transporte de amostra biológica (Categoria B UN/3373) com gelo seco.	
Histopatológico Imunohistoquímica	Visceras	Coletar 1cm3 de cérebro, fígado, coração, pulmão, rim e baço.	Utilizar frasco estéril, com tampa de rosca, contendo formalina tamponada a 10%. Rotular o frasco com o nome do paciente, data da coleta e tipo de amostra. <b>Conservar em temperatura ambiente.</b>	Acondicionar em caixa de transporte de amostra biológica (Categoria B UN/3373) <b>SEM GELO.</b> Conservar em temperatura ambiente.	

Fonte: BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. Nota informativa – Procedimentos a serem adotados para a vigilância da Febre do vírus Zika no Brasil, 2016.



**Obs:** Nos casos de Síndrome de Guillain-Barré a coleta de amostras deverá ser realizada idealmente antes da plasmaférese.

### **COLETA EM GESTANTE E RN**

**Tabela 2 - Instruções para coleta e encaminhamento de amostras para Diagnóstico Laboratorial - Para diagnóstico sorológico**

#### **Para diagnóstico sorológico**

<b>Tipo de Material</b>	<b>Procedimento de coleta</b>	<b>Armazenamento e conservação</b>	<b>Acondicionamento e transporte<sup>1</sup></b>
Sangue (Soro)	Coletar cerca de 10 ml de sangue, sem anticoagulante, da mãe sendo a 1ª coleta 3 a 5 dias após o início dos sintomas e a 2ª coleta após 2 a 4 semanas. Separar no mínimo 2 a 3 ml do soro, para sorologia.  No caso do RN, coletar 2 a 5 ml de sangue (preferencialmente do cordão umbilical), sem anticoagulante, e separar 0,5 a 1,0 ml de soro para sorologia.	Utilizar tubo plástico estéril com tampa de rosca e anel de vedação. Rotular o tubo com o nome do paciente, data da coleta e tipo de amostra.  <b>Conservar em freezer a 20°C.</b>	Acondicionar em caixa de transporte de amostra biológica (Categoria B UN/3373) com gelo reciclável.
Sangue (soro) de cordão umbilical	Coletar 2 a 5 ml de sangue, sem anticoagulante, do RN no momento do nascimento.	Utilizar tubo plástico estéril com tampa de rosca e anel de vedação. Rotular o tubo com o nome do paciente, data da coleta e tipo de amostra.  <b>Conservar em freezer a 20°C.</b>	Acondicionar em caixa de transporte de amostra biológica (Categoria B UN/3373) com gelo reciclável.
Líquor	Coletar 1 ml do RN no momento do nascimento.	Utilizar tubo plástico estéril com tampa de rosca e anel de vedação. Rotular o tubo com o nome do paciente, data da coleta e tipo de amostra.  <b>Conservar em freezer a 20°C.</b>	Acondicionar em caixa de transporte de amostra biológica (Categoria B UN/3373) com gelo reciclável.

<sup>1</sup> Incluir na remessa a(s) ficha(s) com dados clínicos e epidemiológicos do(s) paciente(s).

**Tabela 3 - Instruções para coleta e encaminhamento de amostras para Diagnóstico Laboratorial - Para diagnóstico por RT-PCR**

Para diagnóstico por RT-PCR (Reação da transcriptase reversa, seguida de reação em cadeia da polimerase)

Tipo de Material	Procedimento de coleta	Armazenamento e conservação	Acondicionamento e transporte <sup>1</sup>
Sangue/soro	Coletar cerca de 10ml de sangue, sem anticoagulante, da mãe até 3 a 5 dias após o início dos sintomas. Separar no mínimo 2 a 3 ml do soro, para a RT-PCR. No caso do RN, coletar 2 a 5 ml de sangue (preferencialmente do cordão umbilical), sem anticoagulante, e separar 0,5 a 1,0 ml de soro para a RT-PCR.	Utilizar tubo plástico estéril, resistente à temperatura com tampa de rosca e anel de vedação. Rotular o tubo com o nome do paciente, data da coleta e tipo de amostra. <b>Conservar em freezer a -20 ou -70°C (preferencialmente) até o envio para o laboratório.</b>	Acondicionar em caixa de transporte de amostra biológica (Categoria B UN/3373) com gelo seco.
Sangue (soro) de cordão umbilical	Coletar 2 a 5 ml de sangue, sem anticoagulante, do RN no momento do nascimento.	Utilizar tubo plástico estéril, com tampa de rosca e anel de vedação. Rotular o tubo com o nome do paciente, data da coleta e tipo de amostra. <b>Conservar em freezer a -20 ou -70°C (preferencialmente) até o envio para o laboratório.</b>	Acondicionar em caixa de transporte de amostra biológica (Categoria B UN/3373) com gelo seco.
Líquor	Coletar 1 ml do RN no momento do nascimento.	Utilizar tubo plástico estéril, resistente a temperatura, com tampa de rosca e anel de vedação. Rotular o tubo com o nome do paciente, data da coleta e tipo de amostra. <b>Conservar em freezer a -20 ou -70°C (preferencialmente) até o envio para o laboratório.</b>	Acondicionar em caixa de transporte de amostra biológica (Categoria B UN/3373) com gelo seco.
Urina	Coletar 10 ml até 8 dias após o início dos sintomas.	Utilizar tubo plástico estéril, resistente à temperatura, com tampa de rosca e anel de vedação. Rotular o tubo com o nome do paciente, data da coleta e tipo de amostra. <b>Conservar em freezer a -20 ou -70°C (preferencialmente) até o envio para o laboratório.</b>	Acondicionar em caixa de transporte de amostra biológica (Categoria B UN/3373) com gelo seco.
Placenta	Coletar 3x3 cm da placenta no momento do nascimento.	Obter 3 fragmentos de placenta (dimensões de 1cm <sup>3</sup> cada), de tecido não fixado e transferir para frasco estéril, resistente a temperatura, com tampa de rosca. Identificar o material (placenta) e rotular o frasco com o nome do paciente e data da coleta. <b>Conservar em freezer a -20 ou -70°C (preferencialmente) até o envio para o laboratório.</b>	Acondicionar em caixa de transporte de amostra biológica (Categoria B UN/3373) com gelo seco.

<sup>1</sup> Incluir na remessa a(s) ficha(s) com dados clínicos e epidemiológicos do(s) paciente(s).

Fonte: Ministério da Saúde Secretaria de Vigilância em Saúde 'PROTOCOLO DE VIGILÂNCIA E RESPOSTA À OCORRÊNCIA DE MICROCEFALIA RELACIONADA À INFECÇÃO PELO VÍRUS ZIKA Brasília – DF. Dez 2015

## **6.2 - INTERPRETAÇÃO DOS RESULTADOS**

- Teste molecular positivo confirmado diagnóstico de zika.
- Teste molecular negativo não exclui a possibilidade de zika.
- Sorologia reagente para zika pode ser devido infecção aguda pelo vírus, reação cruzada com outros flavivírus ou resultado de vacinação para febre amarela.



## **7 - MANEJO DOS CASOS**

### **7.1 - MANEJO DA SÍNDROME AGUDA POR ZIKA**

Não existe tratamento antiviral específico.

O tratamento consiste em repouso, hidratação oral e uso de medicamento sintomáticos.

Analgésicos e antitérmicos como dipirona e paracetamol.

Anti-histamínicos orais e calamina tópico para o controle do prurido.

Antiinflamatórios (AINE) não devem ser usados até que seja descartado o diagnóstico de dengue. Evitar em gestantes com > 32 semanas de gestação pelo risco de fechamento precoce do ducto arterial.

Evitar uso de AAS em crianças menores de 12 anos pelo risco de Síndrome de Reye.

Importante avaliar diagnóstico diferencial principalmente com dengue devido ao maior risco de evolução para casos graves. Tratar todos os casos como dengue até exclusão deste diagnóstico.

### **7.2 MANEJO GESTANTES**

Atualmente, os dados sobre gestantes infectadas com vírus zika são limitados. Os dados sugerem que mulheres grávidas podem ser infectadas pelo vírus zika em qualquer trimestre; no entanto, a incidência da infecção pelo vírus zika em gestantes não é conhecida. Não existem evidências que sugiram que as gestantes são mais susceptíveis à zika ou que apresentem uma doença mais grave que outros indivíduos.

Quanto a transmissão do vírus zika, existem evidências da transmissão viral da mãe para o feto durante a gestação e também próximo ao momento do parto. Como não existem vacinas ou medicamentos profiláticos disponíveis para evitar a infecção pelo vírus zika, a SBI em concordância com o CDC, recomenda que mulheres grávidas em qualquer trimestre considerem adiar viagens para áreas com transmissão do vírus. Se uma gestante viver ou viajar para uma área com transmissão do vírus zika, ela deve se proteger para evitar picadas de mosquitos.



Gestantes que apresentem sintomas compatíveis com zika (que incluem febre, erupção cutânea, dores articulares, e olhos vermelhos) devem ser priorizadas para investigação laboratorial para diagnóstico da infecção pelo vírus zika.

Uso rotineiro de sorologia para zika no pré-natal de gestante residentes em áreas com epidemia de zika não é recomendado pelo Ministério de Saúde do Brasil

**O Centers for Diseases Control and Prevention (CDC) recomenda:**

- Exame laboratorial positivo ou inconclusivo para zika deve – se considerar ultrassonografias (USG) seriadas.
- Na gestante que apresente feto com diagnóstico de microcefalia confirmada avaliar possível amniocentese a partir da 15<sup>o</sup> semana de gestação.
- Gestantes de área de transmissão realizar sorologia para zika no início do pré-natal.
- Oferecer teste sorológico para mulheres, de áreas onde não haja transmissão autóctones, com história de viagem para uma área com transmissão do vírus zika conhecida e que estejam assintomáticas (ou seja, que não relatam adoecimento consistente com zika). O exame deve ser realizado de 2 a 12 semanas após a viagem.

**A Sociedade Americana de Ginecologia e Obstetrícia recomenda nos casos de gestantes com sorologia para zika positiva ou inconclusiva e/ou sintomas de infecção por zika:**

- Se no momento dos sintomas ou da sorologia a gestante estiver com menos de 20 semanas de gestação, programar USG a cada 2 a 4 semanas a partir da 18<sup>o</sup> semana.
- Se no momento dos sintomas ou da sorologia a gestante estiver com mais de 20 semanas de gestação, programar USG a cada 2 a 4 semanas a partir do diagnóstico.

**Quadro 2: Resumo das recomendações para diagnóstico específico de zika na gestante.**

**GRUPO**

**EXAME LABORATORIAL – ESPECÍFICO PARA ZIKA**

**EXAME LABORATORIAL –  
OUTROS AGENTES INFECCIOSOS**

Gestantes com possível infecção por zika durante gravidez

RT PCR até 5º dia - sangue

RT PCR após 5º dia – urina

SOROLOGIA – 3º – 5º dia após início dos sintomas

SOROLOGIA – 2 – 4 semanas após primeira sorologia

**SOROLOGIA OU RT  
PCR - DENGUE,  
CHIKUNGUNYA,  
STORCH**

**7.3 - MANEJO MICROCEFALIA/ MAL FORMAÇÕES CONGÊNITAS**

**Critério de notificação de recém-nascido com microcefalia segundo recomendação do Ministério da Saúde :**

- RN com menos de 37 semanas de idade gestacional, apresentando medida do perímetro cefálico menor que -2 desvios-padrão, segundo a tabela do InterGrowth, para a idade gestacional e sexo.
- RN com 37 semanas ou mais de idade gestacional, apresentando medida do perímetro cefálico menor ou igual a 31,5 centímetros para meninas e 31,9 para meninos, equivalente a menor que -2 desvios-padrão para a idade do neonato e sexo, segundo a tabela da OMS.

Definição de microcefalia pela OMS e a literatura internacional: Perímetro Cefálico (PC) menor que dois ou mais desvios-padrão (DP) do que a referência para o sexo, a idade ou tempo de gestação. O perímetro cefálico deve ser medido utilizando técnica e equipamentos padronizados, entre 24 horas após o nascimento e até 6 dias e 23 horas (dentro da primeira semana de vida).

Microcefalia grave: recém-nascidos com um perímetro cefálico inferior a -3 desvios-padrão, ou seja, mais de 3 desvios-padrão abaixo da média para idade gestacional e sexo.

Segundo a OMS, os recém-nascidos com microcefalia que apresentam anormalidades estruturais do cérebro, diagnosticadas por exames de imagem ou anormalidades neurológicas ou de desenvolvimento, devem ser classificadas como tendo “Microcefalia com anormalidade do cérebro”. Todos os neonatos com microcefalia devem receber avaliação e acompanhamento regular durante a infância, incluindo: crescimento da cabeça, histórico da gestação, materno e familiar, avaliação de desenvolvimento, exames físicos e neurológicos, incluindo avaliação da audição e ocular para identificação de problemas. Para detecção de anormalidades estruturais do cérebro, a OMS recomenda que o exame de ultrassonografia transfontanela poderá ser realizado quando o tamanho da fontanela for suficiente para este procedimento. Para os neonatos que apresentam Microcefalia Grave (-3 desvios-padrão), deve ser realizada a Tomografia Computadorizada do Cérebro ou Ressonância Magnética.

A microcefalia pode ser acompanhada de epilepsia, paralisia cerebral, retardo no desenvolvimento cognitivo, motor e fala, além de problemas de visão e audição.

Não há tratamento específico para a microcefalia. Como cada criança desenvolve complicações diferentes, em tipo e intensidade, dentre elas respiratórias, neurológicas e motoras o acompanhamento por diferentes especialistas vai depender de quais funções ficaram comprometidas.

**Quadro 3: Resumo das recomendações para diagnóstico específico de zika no recém-nascido.**





#### **7.4 - MANEJO SÍNDROME DE GUILLAIN-BARRÉ**

Devido à natureza autoimune da doença o tratamento na fase aguda consiste em imunoterapia, como plasmaférese ou aplicação de imunoglobulina humana. Corticosteroides quando utilizados isoladamente não aceleram a recuperação ou alteram o resultado a longo-prazo.

O objetivo da plasmaférese é o de remover os anticorpos da corrente sanguínea e substituir por plasma artificial, usualmente albumina. O resultado é melhor quando iniciado nos primeiros 7 a 14 dias do início dos sintomas neurológicos.

Imunoglobulina humana acelera a recuperação, assim como observado na plasmaférese, sendo sua administração de uso relativamente simples. Melhor resultado quando iniciada nas primeiras duas semanas do início dos sintomas.

Dose de Imunoglobulina Humana Endovenosa: 400 mg/kg de peso corporal ao dia, pelo período de cinco dias.

Diagnostico SGB:

- História clínica e exame neurológico.
- Coleta de liquor cefalorraquidiano onde se espera encontrar um aumento das proteínas em detrimento do aumento de celularidade.
- Pacientes com suspeita da síndrome e celularidade acima de 50 cels/mm<sup>3</sup> devem ser investigados para outras etiologias ou infecção concomitante por HIV.
- O liquor pode estar normal na fase hiperaguda (primeira semana).
- A eletroneuromiografia é o exame que confirma o diagnóstico mas pode estar normal na primeira semana.
- Os exames de imagem em geral são normais.



## **8 - MEDIDAS DE CONTROLE NA SAÚDE PÚBLICA**

Medidas para controle do vetor:

- Saneamento básico.
- Eliminar focos do vetor nas residências e áreas comuns.
- Redução do acúmulo de lixo através de campanhas de limpeza urbana em áreas onde a coleta não é regular e aumentar o número de coletas de lixo semanal.
- Implementar controle vetorial por métodos físicos, biológicos e químicos com envolvimento das famílias e das comunidades.
- Em áreas com transmissão autóctone ou casos importados de transmissão de dengue, chikungunya e/ou zika é indicado a realização de bloqueio de casos com uso de aduictidas primariamente por meio de pulverização. Além do uso dos larvicidas.
- Necessária monitorização/ controle do trabalho de campo realizado pelos agentes de endemias tanto no controle de larvas como dos mosquitos adultos.

Controle do mosquito é a única medida que pode interromper a transmissão das arboviroses como a Zika, Dengue e Chikungunya.



## **9 - PREVENÇÃO E PROTEÇÃO PESSOAL**

Para prevenir infecção para outras pessoas o indivíduo infectado na primeira semana (fase virêmica) deve se proteger da picada do Aedes.

Ainda não há vacina para prevenção contra infecção pelo vírus zika.

### **Passos para prevenção de picada do mosquito:**

- Usar camisas de mangas compridas e calças.
- Ficar em lugares fechados com ar condicionado ou que tenham janelas e portas com tela para evitar a entrada de mosquitos.
- Dormir com mosquiteiros.
- Usar repelentes de insetos registrados. Quando usados como orientado são seguros e eficazes mesmo na gestação ou amamentação.
  - Sempre seguir as orientações das bulas.
  - Evitar uso de produtos com associação de repelente e protetor solar na mesma formulação. Ocorre diminuição em 1/3 do FPS quando utilizado juntamente com o DEET.
  - Se for usar protetor solar, aplica-lo antes da aplicação do repelente.
- Para crianças
  - Não usar repelente em crianças com menos de 2 meses de idade.
  - Vestir as crianças com roupas que cubram braços e pernas.
  - Cobrir berços e carrinhos com mosquiteiro.
  - Não aplicar repelente nas mãos das crianças.
- Pode-se utilizar roupas impregnadas com permetrina.
  - Não usar produtos com permetrina diretamente na pele.

No Brasil a ANVISA só recomenda o uso de repelentes em crianças maiores de 2 anos. O CDC recomenda a partir de 2 meses, exceto o Eucalipto limão que só deve ser usado a partir de 3 anos



## **BIBLIOGRAFIA**

Besnard M, Lastere S, Teissier A, et al. Evidence of perinatal transmission of Zika virus, French Polynesia, December 2013 and February 2014. *Euro Surveill.* 2014; 19(13):20751.

**BRASIL.** Ministério de Saúde. Protocolo de vigilância e resposta à ocorrência de microcefalia relacionada à infecção pelo vírus Zika. **Brasília.** 2015.

**BRASIL.** Ministério da Saúde. Protocolo de vigilância e resposta à ocorrência de microcefalia e/ou alterações do sistema nervoso central (SNC) - Emergência de Saúde Pública de Importância Internacional – ESPII. **Brasília.** 2016.

**BRASIL.** Ministério da Saúde. Nota informativa – Assunto: Procedimentos a serem adotados para a vigilância da Febre do vírus Zika no Brasil. **Brasília.** 2016.

Cardoso CW, Paploski A, Kikuti M, et al. Outbreak of exanthematous illness associated with Zika, chikungunya, and dengue viruses, Salvador, Brazil. *Emerg Infect Dis.* 2015;21(12):2274–2276.

Campos GS, Bandeira AC, Sardi S. Zika virus outbreak, Bahia, Brazil. *Emerg Infect Dis.* 2015;21(10): 1885–1886.

Centers for Disease Control and Prevention. Symptoms, diagnosis, & treatment. National Center for Emerging and Zoonotic Infectious Diseases. 2015.

De Paula Freitas B, de Oliveira Dias JR, Prazeres J, et al. Ocular Findings in Infants With Microcephaly Associated With Presumed Zika Virus Congenital Infection in Salvador, Brazil. *JAMA Ophthalmol* 2016.

**European Centre for Disease Prevention and Control.** Zika virus epidemic in the Americas: potential association with microcephaly and Guillain-Barré syndrome. Stockholm, Sweden, 2015.

**European Centre for Disease Prevention and Control.** Zika virus disease epidemic: potential association with microcephaly and Guillain-Barré syndrome (first update), 21 January 2016.

Duffy MR, Chen TH, Hancock WT, et al. Zika virus outbreak on Yap Island, Federated States of Micronesia. *N Engl J Med.* 2009;360(24):2536–2543.

**European Centre for Disease Prevention and Control.** Rapid risk assessment: Zika virus infection outbreak, French Polynesia. 2014.

**European Centre for Disease Prevention and Control.** Zika virus disease epidemic: potential association with microcephaly and Guillain-Barré syndrome (first update). 21 January 2016.



Gourinat AC, O'Connor O, Calvez E, et al. Detection of Zika virus in urine. *Emerg Infect Dis.* 2015;21 (1):84–86.

Hayes EB. Zika virus outside Africa. *Emerg Infect Dis.* 2009;15(9):1347–1350.

Kleber de Oliveira W, Cortez-Escalante J, De Oliveira WT, et al. Increase in Reported Prevalence of Microcephaly in Infants Born to Women Living in Areas with Confirmed Zika Virus Transmission During the First Trimester of Pregnancy - Brazil, 2015. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2016; 65:242.

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. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2016;65:159–60.

Musso D, Roche C, Robin E, et al. Potential sexual transmission of Zika virus. *Emerg Infect Dis.* 2015;21(2): 359–361.

Musso D, Roche C, Nhan TX, et al. Detection of Zika virus in saliva. *J Clin Virol.* 2015;68:53–55.

Oehler E, Watrin L, Larre P, et al. Zika virus infection complicated by Guillain-Barré syndrome—case report, French Polynesia, December 2013. *Euro Surveill.* 2014;19 (9):20720.

Pan American Health Organization, World Health Organization, Regional Office for the Americas. Epidemiological alert: Zika virus infection. 2015.

Mlakar J, Korva M, Tul N, et al. Zika virus associated with microcephaly. *N Engl J Med* 2016.

Ministry of Health of Brazil, Secretary of Health of the State of Bahia. Epidemiological situation of arboviruses. *Bull Epidemiol.* 2015:11.

[Pan American Health Organization, World Health Organization, Regional Office for the Americas](#). Epidemiological alert: neurological syndrome, congenital malformations, and Zika virus infection. Implications for public health in the Americas. Washington, DC. 2015.

Pan American Health Organization, World Health Organization, Regional Office for the Americas. Epidemiological alert: neurological syndrome, congenital anomalies, and Zika virus infection. 2016

Schuler-Faccini L, Ribeiro EM, Feitosa IM, et al. Possible association between Zika virus infection and microcephaly—Brazil, 2015. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2016;65(3):59–62.



Staples JE, Dziuban EJ, Fischer M, et al. Interim guidelines for the evaluation and testing of infants with possible congenital Zika virus infection—United States, 2016. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2016;65:63–7.

Ventura CV, Maia M, Bravo-Filho V, et al. Zika virus in Brazil and macular atrophy in a child with microcephaly. *Lancet* 2016; 387:228.

Ventura CV, Maia M, Ventura BV, et al. Ophthalmological findings in infants with microcephaly and presumable intra-uterus Zika virus infection. *Arq Bras Oftalmol* 2016; 79:1.

Zanluca C, Melo V, Mosimann A, et al. First report of autochthonous transmission of Zika virus in Brazil. *Mem Inst Oswaldo Cruz*. 2015;110(4):569–572.