

Gestão da gravidez no contexto da infecção pelo vírus Zika

Orientações provisórias

13 de Maio de 2016

WHO/ZIKV/MOC/16.2 Rev.1



1. Introdução

1.1 Antecedentes

O vírus Zika é um flavivírus que se transmite, primordialmente, pelo mosquito *Aedes* infectado. Este vector também transmite os vírus da dengue e da chikungunya e é comum encontrá-lo nas zonas tropicais e subtropicais da África, Américas, Ásia e Pacífico. Embora o vírus Zika tenha sido identificado, pela primeira vez, em humanos, em 1952, muito poucos surtos foram documentados antes de 2015.(1) A infecção humana é, muitas vezes, assintomática e, quando existem, os sintomas são, normalmente, ligeiros e auto-limitados. Embora as características normais da infecção humana não tenham mudado, a recente associação entre a infecção pelo vírus Zika, a potencial microcefalia congénita e a síndrome de Guillain-Barré, em algumas zonas afectadas (2) alcançou esta questão à categoria de Emergência de Saúde Pública de Dimensão Internacional (2-4).

Embora a infecção pelo vírus Zika na gravidez seja, normalmente, uma doença ligeira, o registo de um aumento invulgar dos casos de microcefalia congénita e outras complicações neurológicas, nas zonas onde os surtos têm ocorrido (2, 3) tem também aumentado significativamente as preocupações nas mulheres grávidas e suas famílias, assim como nos prestadores de cuidados de saúde e decisores políticos (5).

Embora a associação entre a infecção pelo vírus Zika e a microcefalia fetal ainda esteja a ser investigada (6), são cada vez maiores as evidências de que a transmissão do vírus Zika da mãe para o feto pode ocorrer durante a gravidez (7-9). O isolamento laboratorial do vírus nos tecidos neurológicos de crianças pequenas com microcefalia contribui ainda mais para a suspeita de causalidade (9). Também não é certo que a infecção pelo vírus Zika contribua para abortos espontâneos e nascimentos mortos (10, 11), embora o ARN do vírus Zika tenha sido detectado em produtos de concepção, após o aborto espontâneo, em mulheres infectadas (12). As evidências do actual surto, que se têm vindo a acumular rapidamente, parecem comprovar uma ligação entre a infecção pelo vírus Zika e a microcefalia e outras graves anomalias cerebrais (13, 14).

1.2 Fundamentos e objectivos

A finalidade deste documento é apresentar informação e recomendações actualizadas sob a forma de orientações provisórias da OMS para a *Gestão da gravidez no contexto do vírus Zika*, publicadas em 2 de Março de 2016. Esta actualização inclui resumos narrativos de evidências, que justificam as recomendações para a prática, e uma secção sobre testes pré-natais e cuidados às mulheres grávidas com história de viagens para zonas de transmissão activa do vírus Zika.

As orientações pretendem informar a elaboração de protocolos clínicos e políticas de saúde, a nível nacional e local, que se relacionem com os cuidados na gravidez, no contexto da transmissão do vírus Zika. Não se destinam a constituir um guia prático abrangente para a prevenção e tratamento da infecção materna pelo vírus Zika.

1.3 Âmbito das orientações

Estas orientações são relevantes para todas as mulheres grávidas que residam em zonas de transmissão do vírus Zika e, particularmente, para as mulheres grávidas suspeitas de correrem risco ou que tenham sido diagnosticadas com infecção pelo vírus Zika. Aplicam-se também às mulheres grávidas com possível exposição ao vírus Zika através de viagens para zonas com transmissão activa do vírus ou de relações sexuais não protegidas com um parceiro infectado. Não abrangem as mulheres não grávidas, nem o tratamento e seguimento dos recém-nascidos.

1.4 Público-alvo

O principal público destas orientações são os profissionais de saúde que estejam a prestar cuidados directamente a mulheres grávidas, incluindo obstetras, clínicos gerais, parteiras e enfermeiras. As orientações podem igualmente ser úteis para os responsáveis pela elaboração de protocolos e políticas de saúde, a nível nacional e local, assim como para os directores de programas de saúde materna e infantil, especialmente nas regiões com aumento invulgar de resultados adversos no feto e no recém-nascido, suspeitos de estarem associados à infecção pelo vírus Zika.

2. Métodos

Estas orientações baseiam-se nas recomendações existentes da OMS e outras organizações internacionais. O processo de elaboração das orientações consistiu em: identificação das questões prioritárias; rápida pesquisa da literatura e recolha de evidências; avaliação e síntese das evidências disponíveis; e formulação de recomendações.

2.1 Recolha, avaliação e síntese de evidências

Usando uma lista das principais questões e resultados prioritizados a partir de um exercício anterior de definição do âmbito, um grupo director da OMS, juntamente com as equipas de análise sistemática, procurou estudos individuais e análises potencialmente sistemáticas. Quando não existiam análises sistemáticas para uma questão específica, realizava-se uma nova análise sistemática. Para identificar estudos relevantes, realizaram-se pesquisas sistemáticas de várias fontes electrónicas, incluindo MEDLINE, EMBASE, CENTRAL, CINAHL, POPLINE, NLM Gateway e a Biblioteca de Saúde Mundial da OMS, assim como bases de dados regionais. As estratégias de pesquisa usadas para identificar os estudos e os critérios específicos para a inclusão ou exclusão dos estudos são descritos em análises sistemáticas individuais. Os estudos foram considerados para inclusão, independentemente da data, língua ou localização do estudo.

As evidências científicas que fundamentaram as recomendações clínicas foram sintetizadas a partir de estudos individuais ou de análises sistemáticas novas ou já existentes pelas equipas de análise sistemática, juntamente com o grupo director da OMS. Não foi efectuada nenhuma graduação formal da qualidade das evidências.

2.2 Formulação de recomendações

O grupo director da OMS usou as evidências disponíveis e as consultas com peritos para redigir as recomendações clínicas e um gráfico de decisão para os testes e cuidados a dispensar às mulheres grávidas no contexto da infecção pelo vírus Zika. A OMS convocou duas reuniões consultivas técnicas de um grupo internacional de peritos – o grupo de elaboração das orientações (GDG) – em 16 de Fevereiro e 17-19 de Março de 2016, em que o GDG analisou e aprovou as recomendações, com base na síntese das evidências e nas opiniões dos peritos.

Para formular as recomendações, o GDG considerou as evidências disponíveis, o equilíbrio entre efeitos desejáveis e efeitos indesejáveis das intervenções, os valores e preferências das pessoas afectadas pelas orientações, as implicações de exequibilidade e os recursos para os sistemas de saúde, em diferentes cenários. Antes da publicação, o projecto de orientações foi revisto por pares, para se identificarem eventuais erros factuais e para

apresentar observações sobre a clareza da linguagem, questões contextuais e implicações para a implementação.

3. Evidências e práticas recomendadas

As secções 3.1 a 3.6 contêm resumos de evidências para questões fundamentais (em caixas azuis), seguidos das correspondentes recomendações para a prática. As recomendações abrangem práticas relacionadas com: a prevenção da infecção materna pelo vírus Zika; apresentação clínica e diagnóstico da infecção pelo vírus Zika; cuidados gerais e tratamento dos sintomas; e testes pré-natais, avaliação e cuidados a prestar às mulheres grávidas eventualmente expostas à infecção pelo vírus Zika.

3.1 Medidas preventivas

Resumo das evidências

Intervenções de controlo dos vectores: A interrupção do contacto entre os seres humanos e os vectores tem sido geralmente defendida como a medida mais eficaz para evitar e reduzir o risco de transmissão dos vírus transportados por vectores. Embora a análise sistemática não tivesse identificado evidências directas sobre o impacto e segurança das intervenções de controlo dos vectores da infecção pelo vírus Zika, existem evidências directas de estudos relacionados com outras infecções virais (e.g. dengue) que partilham o mesmo vector do mosquito *Aedes* com o vírus Zika.

Uma análise sistemática de estudos aleatórios e não aleatórios que avaliaram a eficácia das intervenções de controlo dos vectores na redução de infecção humana pelo vírus da dengue e os marcadores da densidade de *Aedes aegypti* identificaram 41 estudos relevantes (com 19 que forneceram dados para meta-análises)(15). A análise considerou tanto as intervenções a nível individual como a nível ambiental usadas isoladamente ou em combinação e não foi específica para as mulheres grávidas. O uso de redes mosquiteiras nas casas reduziu significativamente a incidência da dengue, em comparação com as casas sem essas redes (rácio de probabilidade [OR] 0,22, 95% CI 0,05-0,93). A gestão ambiental baseada na comunidade, combinada com o uso de tampas no reservatórios de água reduziu a infecção pelo dengue (OR 0,22, 95% CI 0,15-0,32). A pulverização residual interna, os repelentes de insectos, os mosquiteiros de cama, as redes mosquiteiras e as armadilhas não tiveram impacto sobre o risco de infecção pelo dengue, enquanto os aerossóis insecticidas e as espirais contra os mosquitos estavam associadas a maior risco de dengue. No geral, existem poucas evidências de ensaios devidamente desenhados, para que se possam retirar conclusões sobre a eficácia de qualquer intervenção particular de controlo dos vectores na redução da infecção pelo dengue. No entanto, existem evidências de que as intervenções combinadas de base comunitária (e.g., tratamento dos resíduos, campanhas de limpeza e formação de grupos de trabalho comunitários) são eficazes para a redução dos marcadores da densidade do *Aedes aegypti*.

Eficácia e segurança dos repelentes de insectos: Uma análise sistemática relata que o DEET (N, N-dietil-3-metilbenz-amida), Icaridina e Repelente de Insectos (IR) 3535 (etil-butilacetato-amino-propionato, EBAAP) são eficazes para reduzir as picadas dos mosquitos, com variações no tempo

médio de protecção total, de acordo com a concentração do agente activo.⁽¹⁶⁾ Estudos modelo sobre animais (n=7) com Deltametrina, Icaridina, DEET, Permetrina e Citriodora não revelaram efeitos secundários em ratas grávidas, ratinhos ou coelhos e suas crias. Quatro estudos em mulheres grávidas examinaram o uso de Permetrina em redes, para evitar o paludismo e para o tratamento dos piolhos e da sarna, tendo concluído que é segura para uso durante a gravidez. Um ensaio aleatório de dupla ocultação sobre repelentes de insectos para a prevenção do paludismo na gravidez (n=897) revelou que a aplicação diária de DEET (1,7 g/dia) no segundo e terceiro trimestres não causou quaisquer efeitos adversos na sobrevivência ou crescimento e desenvolvimento à nascença e no primeiro ano de idade (17). Embora a literatura publicada sobre a segurança do IR3535 durante a gravidez seja escassa, este repelente foi considerado seguro pela OMS, em 2006 e 2011, com base nos dados publicados e fornecidos pelo fabricante.

Potencial transmissão por via sexual: Uma análise da literatura identificou seis relatórios demonstrando a possibilidade de transmissão do vírus Zika por via sexual (18-23). Todos eles relatavam uma eventual transmissão por via sexual, devido a relações sexuais não protegidas com um parceiro do sexo masculino que tivesse história de sintomas consistentes com infecção pelo vírus Zika. Não foi encontrado nenhum relatório sobre transmissão por via sexual de uma mulher para um homem ou de um homem infectado mas assintomático para uma mulher. A duração da persistência do vírus Zika no sêmen não tinha sido, de modo geral, bem investigada nesses relatórios. No entanto, em dois dos relatórios, foram detectadas uma elevada carga viral e partículas replicativas do vírus Zika em amostras de sêmen, mais de duas semanas após o início dos sintomas, mas o vírus não foi detectável por reacção em cadeia da polimerase transversa (RT-PCR) em amostras de sangue colhidas ao mesmo tempo (21, 22). Num outro relatório, as partículas do vírus Zika foram detectadas por RT-PCR aos 27 e 62 dias após o início de uma doença febril, sugerindo um potencial prolongado de transmissão por via sexual (23).

3.1.1 Controlo dos vectores e protecção pessoal

É essencial corrigir os determinantes sociais das doenças virais que são transmitidas pelo mosquito *Aedes aegypti* a nível das populações. As estratégias destinadas a reduzir consideravelmente a potencial ameaça de infecção pelo vírus Zika devem, portanto, incluir esforços concertados para proporcionar um acesso sustentável e equitativo a água segura e limpa, a aplicação consistente de práticas de saneamento e higiene e o tratamento apropriado dos resíduos a nível das comunidades.

As medidas de prevenção das infecções para as mulheres grávidas são as mesmas que as recomendadas para a população em geral. Contudo, a importância das medidas preventivas deve ser realçada em cada contacto com uma mulher grávida. Os profissionais de saúde devem promover as seguintes medidas junto das mulheres grávidas e das suas famílias, assim como nas comunidades.

Controlo dos vectores: devem ser tomadas medidas ambientais, para reduzir a densidade dos vectores. Como o controlo dos mosquitos é a única medida que pode ter

êxito na interrupção da transmissão de vírus como o Zika, dengue e chikungunya, devem fazer-se todos os esforços possíveis para identificar e destruir os potenciais locais de proliferação de mosquitos nas casas e nos locais de trabalho^a.

- As mulheres grávidas, as suas famílias e grupos das comunidades relacionados com a gravidez devem ser aconselhados a participarem activamente nos esforços do bairro para reduzir os locais de proliferação dos vectores, usando larvicidas, quando necessário.

Medidas de protecção pessoal: são recomendadas as seguintes intervenções para a população em geral e para as mulheres grávidas, em particular:

- Protecção da pele contra a exposição a mosquitos, usando vestuário que cubra a maior parte do corpo possível (e.g., mangas compridas, calças ou saias compridas). Com base em estudos entomológicos, é preferível usar roupa de cores claras.
- Uso de mosquiteiros de cama (tratados com insecticida ou não), mesmo quando se durma durante o dia.
- Uso de malhas/redes/painéis mosquiteiros (tratados com insecticida ou não) nas janelas e portas.
- Use de repelentes de insectos aprovados pelas autoridades sanitárias locais para uso seguro durante a gravidez (e.g., repelentes de insectos à base de DEET). Os repelentes devem ser aplicados nas áreas expostas do corpo, e mesmo sobre as roupas, sempre que indicado, e reaplicados, conforme indicação do fabricante no rótulo do produto, para total protecção.
- O uso das medidas de protecção acima mencionadas pelos indivíduos infectados pelos vírus Zika, dengue e chikungunya deve ser encorajado, para evitar a propagação da infecção a pessoas não infectadas. Essas medidas devem ser implementadas, pelo menos, durante a primeira semana do início dos sintomas (fase virémica).
- Para evitar a potencial transmissão por via sexual do vírus Zika, os parceiros sexuais das mulheres grávidas, que vivam ou regressem de zonas com transmissão corrente do vírus Zika, devem usar correcta e sistematicamente preservativos de látex para a actividade sexual, durante toda a gravidez^b.

3.2 Diagnóstico

Resumo das evidências

Manifestações clínicas: uma análise sistemática das evidências sobre as características da infecção pelo vírus Zika em

^a Additional information on vector control can be found at <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/zika/en/>

^b Additional information on prevention of potential sexual transmission can be found at <http://www.who.int/csr/resources/publications/zika/sexual-transmission-prevention/en/>

mulheres grávidas identificou cinco estudos de coorte e 13 relatórios de casos (24). Contudo, esses estudos tinham significativas limitações, uma vez que a determinação das características clínicas foi, em grande parte, feita retrospectivamente e a confirmação laboratorial dos casos suspeitos estava muitas vezes incompleta. A análise revelou que não existem evidências sugerindo aumento da susceptibilidade à infecção nas mulheres grávidas, em comparação com as não grávidas ou a população em geral.

As mulheres grávidas com infecção confirmada pelo vírus Zika desenvolveram, de modo geral, erupções cutâneas, febre, conjuntivite e artralgia. Os dados actualmente disponíveis não permitem a avaliação da variação das manifestações clínicas da infecção, com base em factores como a idade gestacional no momento da infecção, nível de viremia, co-infecção com outros flavivírus, paridade ou factores socioeconómicos. No entanto, os sintomas e sinais clínicos notificados nas mulheres grávidas eram consistentes com os descritos para a população em geral – erupções cutâneas, febre, artrite ou/e artralgia e conjuntivite. Outros sintomas menos comuns foram mialgia, dores de cabeça, dor retro-orbital, edema e vómitos. Um estudo prospectivo de coorte descrevendo a apresentação clínica de mulheres grávidas com um qualquer tipo de erupção relatou que as características clínicas predominantes da infecção materna pelo vírus incluíam erupção macular ou maculopapular pruriginosa descendente, artralgia, injeção conjuntival e dores de cabeça. Apenas 28% das mulheres tiveram febre baixa de curta duração (11). Em comparação com mulheres sem infecção pelo vírus Zika, a erupção nas mulheres infectadas pelo vírus Zika era provavelmente maculopapular e a injeção conjuntival e a linfadenopatia (isolada ou generalizada) eram também mais frequentes. No mesmo estudo, a erupção persistiu entre 2 e 14 dias (média de 4 dias).

Os sintomas notificados eram, de modo geral, ligeiros e auto-limitados. Nenhum dos estudos relatou complicações hemorrágicas ou mortes maternas. Um estudo relatou um caso de uma mulher grávida com síndrome de Guillain-Barré, mas não houve outros relatos de morbilidade materna grave. Em geral, havia falta de imparcialidade na maioria desses estudos, porque incluíam apenas mulheres com suspeita de doença do vírus Zika impedindo, assim, um claro entendimento da percentagem de mulheres infectadas que não se apresentaram com sintomas. Os dados da população em geral, num surto anterior, em Yap, Estados Federados da Micronésia, sugeriram que a infecção pelo vírus Zika era sintomática em, aproximadamente, uma em cinco pessoas infectadas (25).

Diagnóstico laboratorial: os estudos disponíveis sugerem semelhança no protocolo laboratorial para a detecção viral e avaliação dos parâmetros serológicos da resposta imunitária. Os relatos de surtos anteriores e do actual revelaram que a análise laboratorial e a confirmação de casos de indivíduos com sintomas se basearam nos resultados da RT-PCR, análise de amostras de sangue total (ou soro ou plasma) durante a fase aguda ou a presença de anticorpos IgM contra o vírus Zika durante a fase de convalescença (25-27). Os estudos revelaram que a detecção do vírus por RT-PCR no soro materno esteve confinada a 5-7 dias após o início dos sintomas. O ARN do vírus Zika foi igualmente detectado na urina com o período de supressão durando até três semanas após o início dos sintomas (28, 29) e na saliva, embora o período de supressão do vírus pareça ser o mesmo que no soro (30). A RT-PCR foi também usada para identificar o ARN do Zika no fluido obtido através de amniocentese e nos tecidos histopatológicos de amostras

de autópsias (8, 31). Faltam evidências sobre o rigor do diagnóstico da RT-PCR do fluido amniótico para detectar infecção congénita pelo vírus Zika e sobre o melhor momento para efectuar a amniocentese.

3.2.1 Manifestações clínicas

Não existe actualmente qualquer diferença conhecida entre as manifestações clínicas observadas nas mulheres infectadas pelo vírus Zika, quer grávidas quer não. A infecção pelo vírus Zika pode ser sintomática ou assintomática. Nos casos sintomáticos, os sintomas, normalmente, aparecem alguns dias depois da picada de um mosquito infectado. A maioria das mulheres grávidas sintomáticas apresentam erupções, que são muitas vezes maculopapulares e pruriginosas. Outras poderão ter febre, conjuntivite, dores articulares, dores de cabeça, dores musculares e sentir cansaço. Estes sintomas duram 2–7 dias e são, de modo geral, ligeiros e auto-limitados. Em alguns casos, a erupção poderá persistir até 14 dias.

Alguns países com transmissão activa do vírus Zika relataram uma maior ocorrência de síndromes neurológicas, incluindo, embora não só, a síndrome de Guillain-Barré. A síndrome de Guillain-Barré é uma condição que pode ocorrer durante a gravidez. Por isso, é importante investigar se existe infecção pelo vírus Zika numa mulher grávida que se apresente com a síndrome de Guillain-Barré ou outras complicações neurológicas no contexto da transmissão do vírus Zika.

Definição de caso de doença do vírus Zika: a OMS elaborou definições provisórias da doença do vírus Zika, que podem ser consultadas em <http://www.who.int/csr/disease/zika/case-definition/en>.

3.2.2 Diagnóstico laboratorial

Os passos para o diagnóstico recomendados para as mulheres grávidas são iguais aos recomendados para a população em geral^c. O diagnóstico requer a detecção do vírus no soro materno, usando RT-PCR, nos sete dias seguintes ao aparecimento dos sintomas. O vírus Zika pode também ser detectado nas amostras de urina recolhidas na fase aguda da doença e até três semanas após o início dos sintomas. A RT-PCR pode também ser usada para identificar o ARN viral na saliva e no líquido amniótico, mas estes não devem ser usados como amostras primárias para os testes do vírus Zika.

Os testes serológicos podem igualmente ser efectuados para diagnosticar a infecção pelo vírus Zika com anticorpos IgM detectados através de ensaios de imunoabsorção enzimática (ELISA) ou imunofluorescência, a partir do sétimo dia seguinte ao início dos sintomas. Depois da primeira infecção de um indivíduo com um flavivírus, são

^c Additional information on laboratory testing for Zika virus infection can be found at <http://www.who.int/csr/resources/publications/zika/laboratory-testing/en/>

mínimas as reacções cruzadas com outros vírus geneticamente relacionados nos testes serológicos. Contudo, o soro dos indivíduos com história anterior de infecção por outros flavivírus tem maior probabilidade de reacção cruzada. Considerando que uma grande parte da população que vive em zonas com transmissão contínua do vírus Zika poderá ter tido contacto anterior com outros flavivírus (especialmente a dengue e a febre amarela, incluindo a vacina da febre amarela), são possíveis reacções cruzadas e resultados falsos positivos. É preciso ter o cuidado de garantir que qualquer teste serológico que seja usado para orientar a gestão da gravidez tenha sido validado por uma autoridade nacional ou internacional competente.

3.3 Cuidados gerais e tratamento dos sintomas

Resumo das evidências

Opções de tratamento: os dados disponíveis de uma análise sistemática revelam que a história natural da infecção pelo vírus Zika ainda não é bem compreendida e, consequentemente, não existem opções de tratamento eficazes (24). As actuais evidências sugerem uma doença geralmente ligeira e auto-limitada nas pessoas com sintomas. Quando há relatos, o tratamento tem sido limitado aos cuidados gerais prestados às infecções virais e aos cuidados de sintomas específicos nos indivíduos infectados. Até à data, não foi desenvolvida nenhuma vacina, agente antiviral ou terapêutica específica para a infecção pelo vírus Zika, que possa reduzir o impacto clínico ou o risco de infecção do feto. Consequentemente, o tratamento tem-se centrado nas intervenções que podem ser usadas com segurança nas mulheres grávidas, para aliviarem uma erupção pruriginosa, febre, dor de cabeça e artralgia.

Eficácia e segurança dos emolientes tópicos e anti-histamínicos: Uma análise sistemática Cochrane de 2016 avaliou as intervenções farmacológicas para tratar o prurido generalizado não devido a doença sistémica (32). Essa análise considerava todos os ensaios aleatórios controlados publicados, não publicados e em curso que avaliavam os agentes tópicos (fenol, mentol e cânfora; anestésicos tópicos, esteróides, capsaicina) e medicamentos sistémicos (anti-histamínicos, aspirina, esteróides, antagonistas opióides e antidepressivos). O estudo não identificava ensaios elegíveis. Não foram identificadas outras análises sistemáticas de avaliação da segurança e eficácia das intervenções farmacológicas para aliviar o prurido durante a gravidez.

Relativamente à segurança, vários estudos sobre o uso de anti-histamínicos (bloqueadores H1) durante a gravidez não revelaram qualquer aumento de resultados adversos para o feto, especialmente no que diz respeito à teratogenicidade. Uma análise sistemática de estudos observacionais que avaliava o risco de grandes malformações associadas com a exposição a anti-histamínicos no primeiro trimestre (bloqueador H1), com dados para mais de 200 000 gravidezes não revelou qualquer aumento da teratogenicidade (resumo OR 0,76 (95% CI: 0,60-0,94)(33)

Uma análise sistemática que avaliou a associação entre a exposição pré-natal a anti-histamínicos e defeitos de nascença incluiu 54 estudos observacionais (31 estudos de coorte e 23 estudos de caso-controlo)(34) A maioria das mulheres que participaram nos estudos eram do Canadá, Escandinávia e Estados Unidos da América. Os estudos incluíam antagonistas

receptores H1 da primeira geração (ciclizina ou meclizina, doxilamina mais piridoxina, hidroxizina, bromfeniramina, clorfeniramina, difenhidramina, prometazina e triprolidina) e antagonistas receptores H1 da segunda geração (cetirizina, loratadina, terfenadina e astemizole). A análise concluiu que a segurança do uso de anti-histamínicos durante a gravidez, no que respeita a defeitos de nascença é, de modo geral, tranquilizadora, embora um grande estudo da Suécia em 2002 sugerisse uma associação entre loratadina e hipospadias, que terá justificado uma avaliação pormenorizada noutras populações. Estudos posteriores, porém, não confirmaram essa associação.

3.3.1 Repouso e uso de medidas de protecção pessoal

As mulheres grávidas sintomáticas com infecção pelo vírus Zika devem ser aconselhadas a repousar e a usar as medidas de protecção pessoal descritas na secção 3.1.1, para reduzir a probabilidade de transmissão do vírus a outras pessoas, particularmente durante a primeira semana da doença (fase virémica).

3.3.2 Febre e dores de cabeça

A febre deve ser tratada com medidas físicas de arrefecimento (e.g., panos húmidos, vestuário leve, banhos e duches) e acetaminofeno (paracetamol). O uso de aspirina ou outros medicamentos anti-inflamatórios não esteróides (NSAID) deve ser evitado, até que a infecção pelo vírus da dengue tenha sido excluída. A dor de cabeça deve ser também tratada com paracetamol (acetaminofeno) nas doses prescritas para o tratamento da febre.

3.3.3 Erupções pruriginosas

Embora não existam evidências que suportem ou refutem a segurança dos emolientes tópicos para erupções pruriginosas durante a gravidez, existe experiência clínica que sugere a sua segurança. Por conseguinte, podem ser usadas aplicações tópicas de loção de calamina ou de agentes aquosos à base de mentol.

Em geral, o perfil de segurança da maioria dos anti-histamínicos para o tratamento sistémico do prurido durante a gravidez é alto. No entanto, se uma mulher grávida com infecção pelo vírus Zika desejar muito usar anti-histamínicos para aliviar o prurido devido a uma erupção, recomenda-se um anti-histamínico oral da primeira geração, normalmente clorfeniramina, como tratamento de primeira linha. A loratadina e a cetirizina devem ser disponibilizadas como opções alternativas após o primeiro trimestre de gravidez.

3.4 Testes pré-natais para mulheres grávidas com história de viagem para zonas com transmissão contínua do vírus Zika

Resumo das evidências

Teste universal versus teste orientado para o vírus Zika: a análise da literatura não encontrou estudos comparando a eficácia do teste universal versus teste orientado para a infecção

pelo vírus Zika nas mulheres grávidas ou em qualquer outra população. Embora o teste universal de todas as mulheres grávidas na zona afectada possa ajudar a identificar mulheres grávidas assintomáticas mas infectadas que possam eventualmente estar em maior risco de malformação fetal, ele não cumpre os critérios clássicos de Wilson e Jungner aprovados pela OMS para um teste de rastreio útil (35). Devido à considerável falta de evidências relativamente à progressão da doença do vírus Zika e de um tratamento ou intervenções eficazes, as seguintes componentes dos critérios de rastreio de Wilson e Jungner não são cumpridas: é preciso que haja um tratamento aceite para doentes com doença reconhecida; é preciso que haja unidades de saúde para o diagnóstico e o tratamento; a história natural da condição, incluindo o desenvolvimento de doença latente para declarada, terá de ser devidamente compreendida; e o custo da detecção dos casos (incluindo o diagnóstico e o tratamento das doentes diagnosticadas) deverá ser economicamente equilibrado em relação a possíveis despesas com cuidados médicos, no seu conjunto (relação custo-eficácia)(35). A procura dos consumidores por testes de rastreio que não cumprem estes rigorosos critérios tem resultado em programas dispendiosos sem um valor claro.

Por outro lado, o rigor do diagnóstico dos testes serológicos disponíveis na identificação de infecções em populações aparentemente saudáveis é desconhecido, especialmente em zonas afectadas, onde as reacções cruzadas entre o Zika e outros flavivírus são comuns. São escassas as evidências sobre o nível de risco (ou incidência) da infecção pelo vírus Zika nas mulheres grávidas assintomáticas que vivem em zonas infectadas ou nas que estão potencialmente expostas através de viagens ou relações sexuais (24). Este facto torna problemático estimar os valores preditivos positivos e negativos de um teste de rastreio. A estimativa através da modelação de dados de um surto anterior indicou que 0,95% das mães infectadas tiveram bebés com microcefalia (36), o que sugere que a percentagem de falsos positivos pode ser muito elevada. Durante o actual surto, um estudo de coorte no Brasil revelou que 72 (82%) de 88 mulheres grávidas que se apresentaram numa clínica com erupção cutânea nos cinco dias anteriores tiveram teste positivo para o vírus Zika, com RT-PCR (11) sugerindo que a ocorrência de erupção pode ser usada para identificar as mulheres em maior risco de terem a infecção durante um surto e que requerem mais testes de diagnóstico para confirmação dos casos.

Ecografia de rotina no início da gravidez: as evidências sobre a utilidade da ecografia fetal de rotina no início da gravidez para diagnosticar malformação fetal foram extraídas de uma análise de Cochrane (37). Essa análise comparou exames de rotina com ecografias selectivas em gravidezes com menos de 24 semanas, para detecção de malformações dos fetos, gravidezes múltiplas e incidência de resultados adversos nos fetos. Está comprovado que as ecografias de rotina melhoraram a detecção de grandes anomalias fetais antes das 24 semanas de gestação (risco relativo [RR] 3,46, 95% CI 1,67 a 7,14). A ecografia de rotina no início da gravidez também melhorou a determinação da idade gestacional, por estar associada a uma redução das induções do trabalho de parto para gravidez “pós-termo” (RR 0,59, 95% CI 0,42 to 0,83). No entanto, havia evidências de baixa qualidade de que não influenciava o risco de morte perinatal (RR 0,89, 95% CI

0,70 a 1,12).

Amniocentese para o diagnóstico pré-natal da infecção pelo vírus Zika: existem alguns relatórios que indicam que o ARN do vírus Zika pode ser isolado do líquido amniótico de mulheres grávidas com ou sem testes serológicos positivos para o vírus Zika (7, 31). Contudo, não existem actualmente evidências sobre o rigor do diagnóstico do teste RT-PCR na identificação de infecções congénitas, e até que ponto um teste positivo é preditivo de malformação fetal subsequente. Também não existem evidências sobre o momento mais oportuno para executar o procedimento para diagnosticar a infecção congénita pelo vírus Zika.

Relativamente à segurança da amniocentese, as evidências foram retiradas de um exame de Cochrane que avaliava a segurança e o rigor comparativo da primeira amniocentese (< 15 semanas) e da amniocentese do segundo trimestre (>15 semanas) e técnicas de biópsia de vilo coriónico para o diagnóstico pré-natal (38). O exame mostrou que, em comparação com nenhuma amniocentese, a amniocentese do segundo trimestre resulta num maior risco de aborto espontâneo de 0,8% (RR 1,60; 95% CI 1,02 a 2,52). Não se observou diferença no sangramento vaginal entre os grupos, mas a fuga de líquido amniótico era mais comum depois da amniocentese (RR 3,90, 95% CI 1,95 a 7,80). Em comparação com uma primeira amniocentese, a amniocentese do segundo trimestre é mais segura e tecnicamente menos exigentes. A perda total da gravidez após a primeira amniocentese era significativamente mais elevada (RR 1,29; 95% CI 1,03 a 1,61) e o número de anomalias congénitas também aumentou significativamente no primeiro grupo de amniocentese.

3.4.1 Teste do vírus Zika e avaliações da ecografia

O teste da infecção pelo vírus Zika é actualmente recomendado para as mulheres grávidas que se apresentem com história de sintomas ou sinais de doença do vírus Zika. Nesta altura, a OMS não recomenda fazer o teste a todas as mulheres grávidas que vivem ou têm história de viagens para zonas com transmissão contínua do vírus Zika. No entanto, sempre que possível, os profissionais de saúde poderão propor uma ecografia no primeiro trimestre a todas as mulheres que se apresentem nos cuidados pré-natais, para datar com rigor a gravidez e realizar uma avaliação básica da morfologia do feto.

O **Anexo 1** apresenta um gráfico de decisão para o teste e os cuidados a dispensar às mulheres grávidas que vivem em zonas com transmissão contínua do vírus Zika. Todas as mulheres grávidas devem ser aconselhadas a apresentarem-se nas suas consultas pré-natais agendadas; de acordo com as normas nacionais e para cumprirem as recomendações dos seus prestadores de cuidados. Em cada consulta, deve perguntar-se às mulheres se tiveram alguns dos sintomas ou sinais de infecção pelo vírus Zika, desde a última consulta. Se for a sua primeira consulta pré-natal, deve perguntar-se-lhes se tiveram esses sintomas durante a actual gravidez. As mulheres devem ser aconselhadas a comparecerem

imediatamente para diagnóstico e tratamento, se tiverem algum desses sintomas entre as consultas agendadas. Durante todas as consultas pré-natais, todas as mulheres devem receber informação sobre medidas de protecção individual e ambiental, conforme descritas na secção 3.1.1.

Independentemente de história de doença consistente com a infecção pelo vírus Zika, todas as mulheres em zonas com transmissão contínua do vírus Zika devem ser submetidas a uma ecografia para detectar eventuais anomalias fetais, entre as 18 e 20 semanas ou o mais cedo possível, se a primeira consulta ocorrer depois das 20 semanas. Deve prestar-se especial atenção ao sistema nervoso central do feto para identificar anomalias, incluindo a microcefalia e outras deformidades intracranianas estruturais.

As mulheres com história de doença clínica que tenham teste negativo para o vírus Zika mas que não apresentem evidências de anomalias no cérebro do feto ou outras anomalias na ecografia, devem continuar a receber cuidados pré-natais de rotina. Recomenda-se uma repetição da ecografia ao feto no final do segundo ou início do terceiro trimestre, de preferência entre as 28 e 30 semanas de gestação, para identificar microcefalia fetal e/ou outras anomalias cerebrais, pois nessa altura são mais fáceis de detectar. Isto porque é possível que a mãe seja infectada e o feto afectado após um primeiro teste negativo do vírus Zika e de um exame ecográfico normal.

O **Anexo 2** apresenta um gráfico de decisão para os testes e cuidados a prestar às mulheres grávidas que não residam em zonas com transmissão contínua do vírus Zika, mas que têm história de viagens para essas zonas, durante a gravidez. Os prestadores de cuidados devem avaliar atentamente a história de viagens da mulher, com base na informação mais recente prestada pela OMS^d. As recomendações para os testes pré-natais, avaliação e cuidados são essencialmente semelhantes aos das mulheres que vivem em zonas com transmissão contínua do vírus Zika.

3.4.2 Amniocentese

A amniocentese é um procedimento invasivo que deve ser reservado para cuidados e ambientes obstétricos especializados. Quando possível, e discutindo os potenciais riscos com a mulher grávida, a amniocentese poderá ser considerada para as mulheres com resultado negativo no teste do vírus Zika, mas resultados anormais na ecografia ao cérebro do feto, para despistar anomalias genéticas e infecções congénitas, incluindo o vírus Zika. É de notar que o rigor do diagnóstico por

teste de RT-PCR do líquido amniótico para detectar infecção congénita pelo vírus Zika é presentemente incerto, não se sabendo se um teste positivo é preditivo de subsequente malformação fetal. Quando for indicado, o procedimento deve realizar-se após as 15 semanas de gestação e apenas quando os riscos e benefícios do procedimento tiverem sido devidamente discutidos e sejam aceitáveis para a mulher grávida.

3.5 Avaliação pré-natal de anomalias cerebrais ou outras relacionadas com o vírus Zika

Resumo das evidências

Anomalias fetais presumivelmente associadas à infecção pelo vírus Zika. Uma análise sistemática que avaliou o espectro de anomalias fetais presumivelmente associadas à infecção pelo vírus Zika identificou cinco estudos de coorte e 13 relatórios de casos sobre um amplo espectro de resultados anormais por ecografia fetal (24). As características mais comuns são a macrocefalia, calcificações intracranianas e lesões ou calcificações oculares. Outras incluem ventriculomegalia, sulcação e giração anormais, desenvolvimento cortical anormal (lisencefalia) atrofia cerebral, disgenesia do corpo caloso, incapacidade de visualizar diferentes porções do cérebro, anomalias cerebelares, incluindo atrofia, hipoplasia do tronco cerebral, microoftalmia e artrogrípse. Há também relatos de restrição do crescimento intrauterino, evidências de insuficiência placentária e morte intrauterina do feto.

Rigor do diagnóstico de microcefalia por ecografia do feto: As evidências foram retiradas de uma análise sistemática que examinou o rigor do diagnóstico de medições das dimensões fetais, em comparação com as medidas de referência à nascença para o diagnóstico pré-natal da microcefalia (39). Os participantes na análise incluíram as mulheres grávidas nas quais foram feitas avaliações ecográficas pré-natais para microcefalia e confirmadas durante o período pós-natal (com um plano para conduzir uma análise de subgrupo para as mulheres grávidas infectadas pelo vírus Zika). A análise encontrou nove estudos conduzidos em ambiente hospitalar nos Estados Unidos da América (5), Canadá (1), França (1) e Israel (2), usando um parâmetro único ou uma combinação de parâmetros como teste de índice para o diagnóstico da microcefalia. Estes incluem a circunferência abdominal, o diâmetro biparietal, o comprimento do fémur, a circunferência da cabeça (HC) e o diâmetro occipito-frontal (OFD). Os estudos avaliaram, normalmente, o rigor dos teste de índice, usando diferentes limiares (1, 2, 3, 4 e 5 desvios padrão (SD) abaixo da média para a idade gestacional ou o 5.º centil).

Dois estudos (envolvendo 45 fetos) usaram o OFD como teste de índice. Usando um limiar de 3, 4 e 5 SD abaixo da média, a meta-análise dos resultados revelou, respectivamente, sensibilidades de 76%, 58% e 58% e especificidades de 84%, 97% e 97%. Ambos os estudos também usaram a HC como teste de índice. Nos mesmos limiares de 3, 4 e 5 SD < média, a meta-análise dos resultados revelou, respectivamente, sensibilidades de 84%, 68% e 58% e especificidades de 70%, 91% e 97%. Usando dados baseados em modelos de 95 casos de microcefalia por 10 000 mulheres com infecção (36), os valores positivos preditivos foram extremamente baixos, enquanto os valores negativos preditivos foram muito altos, em 3, 4 e 5 SD < limiares médios tanto para os parâmetros OFD e HC. Para ambos os parâmetros index, os rácios de probabilidade do diagnóstico foram estatisticamente

^d O relatório da situação do vírus Zika pode ser consultado em <http://www.who.int/emergencies/zika-virus/situation-report/en/>

significativos e aumentaram consideravelmente à medida que os desvios padrão abaixo da média aumentavam.

A análise concluiu que a ecografia fetal parece melhor para definir com rigor a ausência de microcefalia do que a sua presença. Em comparação com outros parâmetros reportados, o OFD e a HC foram mais consistentes em especificidade e sensibilidade entre os estudos e em limiares mais baixos comparados com limiares mais altos.

3.5.1 Espectro de resultados anormais numa ecografia fetal

No contexto da transmissão do vírus, o exame ecográfico deve ser dirigido para identificar anomalias cerebrais no feto ou outras, incluindo microcefalia, ventriculomegalia, calcificações intracranianas, sulcação e giração anormais, atrofia cerebral, disgenesia do corpo caloso, microoftalmia e calcificações oculares que tenham sido notificadas em gravidezes afectadas (8). Uma ecografia com resultados anormais no líquido amniótico, restrição do crescimento intrauterino ou morte do feto, numa mulher grávida com história anterior de doença consistente com a infecção pelo vírus Zika, deverá levantar a suspeita de infecção do feto.

Embora ainda não seja muito claro o quadro completo das anomalias congénitas que possam resultar da infecção do feto pelo vírus Zika, os conhecimentos actuais sobre outras infecções congénitas (e.g. sífilis, toxoplasmose, citomegalovírus, rubéola e herpes) sugere que os fetos infectados podem apresentar um espectro muito mais amplo de doenças, desde as que são completamente assintomáticas até outras que afectam gravemente o cérebro e outros órgãos, podendo mesmo implicar a morte do feto. Por conseguinte, o diagnóstico precoce e os cuidados apropriados poderão tornar-se mais fáceis se procurarmos desde cedo o aparecimento de sinais subtis de anomalias cerebrais no feto, em associação com um teste do vírus Zika positivo ou inconclusivo. Embora um resultado normal no exame anatómico do feto possa, de algum modo, tranquilizar as mulheres em potencial risco de infecção do feto, ele não pode prever um desfecho normal, sendo desejável fazer uma nova avaliação ecográfica.

3.5.2 Diagnóstico pré-natal da microcefalia

A microcefalia fetal é uma condição em que a cabeça do feto é significativamente mais pequena do que o normal para o tempo de gestação e o sexo, podendo estar associada a um desenvolvimento anormal do cérebro. A microcefalia não é, em si, uma doença, mas um sinal de doença. Os profissionais de saúde e as mulheres grávidas devem saber que o diagnóstico desta condição por ecografia pré-natal não é garantido e a maioria dos casos de microcefalia diagnosticados à nascença ou mais tarde poderão não ser identificados durante a gravidez (40). A microcefalia é um distúrbio congénito raro e a possibilidade de um diagnóstico falso positivo é elevada, particularmente se forem usados limiares menos conservadores. Embora não exista uma referência quantitativa absoluta, aplica-se, normalmente, a circunferência da cabeça do feto vários

níveis abaixo da média para a população de referência, para diagnosticar a microcefalia fetal, com as circunferências da cabeça mais pequenas aumentando a probabilidade do diagnóstico (41, 42).

Deve suspeitar-se de microcefalia nos fetos que tenham uma circunferência da cabeça com dois desvios padrão abaixo da média para a idade gestacional, embora, na ausência de anomalias cerebrais graves, seja comum um desenvolvimento neuropsicológico normal, na maioria dos fetos, após o nascimento. Nos fetos com circunferência da cabeça três desvios padrão abaixo da média para a idade gestacional, a correlação entre a microcefalia e um desenvolvimento neurológico anormal é maior. Uma circunferência da cabeça com cinco desvios padrão abaixo da média para a idade gestacional é uma indicação de grande redução do tamanho intracraniano, podendo ser feito um diagnóstico de microcefalia por ecografia com um grau de confiança razoável (i.e. “confirma” o diagnóstico)(43). Estes exames ecográficos quantitativos podem ser feitos por um ecografista com experiência básica de exames biométricos fetais, embora a identificação de anomalias cerebrais associadas possam requerer maior preparação. Como estas medidas estão relacionadas com as dimensões fetais médias para a idade gestacional, é fundamental assegurar que as gravidezes estão rigorosamente datadas e que se usa a curva apropriada de crescimento fetal de referência para a população, para evitar erros no diagnóstico.

3.5.3 Definição de casos de anomalias cerebrais do feto ou outras relacionadas com o vírus Zika

Para facilitar a classificação de anomalias cerebrais do feto ou outras, no contexto da actual transmissão do vírus Zika, o grupo de elaboração das orientações provisórias da OMS adoptou a seguinte definição de casos anomalias cerebrais do feto ou outras relacionadas com o vírus Zika:

- Anomalias cerebrais do feto ou outras com uma ligação molecular ou epidemiológica ao vírus Zika, na ausência de outras condições que sejam conhecidas como causadoras de anomalias cerebrais no feto ou outras.

Uma ligação molecular ou epidemiológica com o vírus Zika é definida como:

- A mulher grávida é um caso confirmado de doença do vírus Zika; **ou**
- A mulher grávida teve contacto sexual com um caso confirmado, ou história de sintomas ou sinais consistentes com a infecção pelo vírus Zika e residiu/viajou para uma zona com transmissão corrente do vírus Zika durante a gravidez; **ou**
- Presença do vírus Zika no líquido amniótico (identificado através de amniocentese e RT-PCR); **ou**

- Presença do vírus Zika no tecido do cérebro do feto (identificado post-mortem através de RT-PCR).

Outras causas conhecidas de anomalias cerebrais no feto ou outras que devem ser excluídas são outras infecções congénitas (e.g., sífilis, toxoplasmose, citomegalovírus, rubéola e herpes); exposição a medicamentos tóxicos, produtos químicos e radiação; anomalias genéticas, e.g., síndrome de Down; malnutrição do feto e insuficiência placentária.

3.6 Cuidados a prestar às mulheres grávidas cujo feto apresente anomalias cerebrais ou outras possivelmente relacionadas com o vírus Zika

Resumo das evidências

A análise dos dados disponíveis não encontrou evidências sobre a evolução e o prognóstico de malformações no feto presumivelmente associadas à infecção materna pelo vírus Zika. As evidências indirectas de outras infecções intrauterinas (particularmente a infecção pelo citomegalovírus (CMV) e a toxoplasmose) que causam malformações cerebrais semelhantes sugere que a presença de microcefalia fetal ou neonatal e/ou o envolvimento do sistema nervoso central esta quase universalmente associado a um mau prognóstico, incluindo atraso no desenvolvimento neurológico, incapacidade intelectual, perturbações da visão e perda de audição neurossensorial (44-46). Nos recém-nascidos com CMV sintomática, a microcefalia foi identificada como o preditor mais específico do atraso mental, num estudo(47). Os fetos e os bebés com infecção por CMV ou toxoplasmose mas com resultados normais na ecografia deverão ter um prognóstico excelente (46, 48).

Quando os recursos existem, as mulheres grávidas com evidências ecográficas de microcefalia e/ou outras anomalias cerebrais suspeitas devem ser encaminhadas para cuidados especializados, independentemente das causas subjacentes. Se as anomalias cerebrais foram confirmadas por ecografia e o teste do vírus Zika for positivo no soro materno ou na amniocentese, então é muito provável que as anomalias estejam relacionadas com o vírus.

Quanto mais pequena a circunferência da cabeça, maior a probabilidade de outras anomalias cerebrais e, conseqüentemente, de um mau prognóstico. Em tais situações, a mulher – e o seu companheiro, se ela o desejar – deverá receber cuidados e aconselhamento individualizados. Conforme a gravidade e a certeza das anomalias cerebrais do feto e prognóstico associado, esses cuidados poderão consistir em cuidados pré-natais especializados e seguimento por ecografias em série, para monitorizar os eventuais progressos das anomalias, ou num debate sobre os possíveis passos a seguir na gestão da gravidez. É importante assegurar que uma mulher grávida afectada receba informação fundamentada e rigorosa sobre o prognóstico das anomalias identificadas. A mulher – e o seu companheiro, se ela o desejar – deverá receber aconselhamento não impositivo, para que ela, em consulta

com o seu prestador de cuidados de saúde, possa fazer uma escolha plenamente informada sobre os passos seguintes na gestão da sua gravidez.

As mulheres que levem a gravidez até ao fim devem receber cuidados e apoio apropriados para gerirem a ansiedade, a tensão e o ambiente do parto^e. Os planos para os cuidados e o tratamento do bebé logo após o nascimento devem ser discutidos com os pais durante a gravidez, em consulta com um pediatra ou um neurologista pediátrico, se possível.

As mulheres que pretendam interromper a gravidez devem receber informação rigorosa acerca das opções que lhes são permitidas por lei,¹³ incluindo redução de danos, quando os cuidados pretendidos não estiverem prontamente disponíveis.

Todas as mulheres, quaisquer que sejam as suas escolhas individuais relativamente à sua gravidez, devem ser tratadas com respeito e dignidade.

4. Prioridades da investigação

O GDG identificou importantes falhas de conhecimento que terão de ser resolvidas através da investigação primária. Dada a escassez de evidências directas para a maioria das questões prioritárias, o grupo reconheceu que novas investigações poderão exercer impacto sobre as recomendações. As seguintes questões foram identificadas como prioridades urgentes:

- Qual é a história natural da infecção materna e fetal pelo vírus Zika e existe alguma diferença entre a susceptibilidade da doença e a sua progressão durante a gravidez?
- Qual a taxa de transmissão vertical do vírus Zika entre as mulheres grávidas infectadas?
 - Qual é o risco absoluto de infecção/efeitos no feto (i.e., anomalias cerebrais ou outras) por idade gestacional na infecção, manifestação e gravidade dos sintomas ou viremia materna e outros possíveis co-factores; e a sua evolução e progressão intrauterina, incluindo o aborto espontâneo e o nascimento morto?
- Quais são as complicações maternas, fetais e neonatais associadas à infecção pelo vírus Zika e seu prognóstico?
- Como é que a co-infecção pelo vírus Zika com outros flavivírus influenciam a progressão da doença e os subsequentes resultados maternos, fetais e neonatais?

^e Additional information on psychosocial support for mulheres grávidas and for families with microcephaly and other neurological complications in the context of Zika virus can be found at <http://who.int/csr/resources/publications/zika/psychosocial-support/en/>

- Nas mulheres infectadas com o vírus Zika, quais são as intervenções eficazes para evitar ou reduzir a transmissão do vírus da mãe para o filho durante a gravidez, o trabalho de parto, o parto e o período pós-natal?
- Qual a eficácia e segurança das medidas preventivas contra a infecção pelo vírus Zika orientadas para as mulheres grávidas, tanto a nível individual como populacional?
- Quais são as percepções das mulheres em idade reprodutiva e seus parceiros e prestadores de cuidados sobre os riscos na gravidez, consequentes decisões sobre os cuidados de saúde e opções de comportamento no contexto do vírus Zika e anomalias fetais?

5. Atualização das orientações

Estas recomendações foram produzidas sob procedimentos de emergência da OMS e permanecerão válidas até Dezembro de 2016. No entanto, de acordo com os procedimentos de elaboração de orientações da OMS, este documento será constantemente revisto e rapidamente atualizado, quando forem identificadas novas evidências que justifiquem alterações na política e prática clínica. O Departamento da Saúde Reprodutiva e Investigação de Sede da OMS, em Genebra, será responsável por rever estas orientações, nessa altura, e por atualizá-las, conforme necessário. A OMS agradece perguntas e sugestões relativamente ao conteúdo destas orientações. As sugestões devem ser enviadas por e-mail para mpa-info@who.int.

6. Agradecimentos

A elaboração destas orientações foi coordenada pelo Departamento de Saúde Reprodutiva e Investigação da OMS, em Genebra. A OMS reconhece as contribuições de muitos indivíduos para a elaboração destas orientações, particularmente dos membros do Grupo de Elaboração das Orientações, equipas de revisão sistemática e revisores pares externos (Anexo 3). Agradecemos a José Guilherme Cecatti que presidiu ao subgrupo dos cuidados na gravidez durante a reunião da OMS, de 17-19 de Março de 2016, sobre a gestão das complicações do vírus Zika. Susan Norris, Mauricio Bellerferri e Nathan Ford (Secretariado da Comissão de Revisão das Orientações da OMS) fizeram a revisão e apresentaram comentários sobre a versão final do documento de orientação. Qiu Yi Khut (Departamento da OMS para as Doenças Pandémicas e Epidémicas) fez a edição das orientações, antes da sua publicação.

7. Referências

1. Paixao ES, Barreto F, da Gloria Teixeira M, da Conceicao NCM, Rodrigues LC. History, Epidemiology, and Clinical Manifestations of Zika: A Systematic Review. *Am J Public Health* 2016; 106(4): 606-12.
2. Schuler-Faccini L, Ribeiro EM, Feitosa IM, Horovitz DD, Cavalcanti DP, Pessoa A, et al. Possible Association Between Zika Virus Infection and Microcephaly - Brazil, 2015. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2016; 65(3): 59-62.
3. World Health Organization. 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. 1 Feb 2016 2016. Disponível em: <http://www.who.int/media-centre/news/statements/2016/1st-emergency-committee-zika/en/> (Acedido em 18 de Fevereiro de 2016).
4. Gulland A. Zika virus is a global public health emergency, declares WHO. *BMJ* 2016; 352: i657.
5. Ministério da Saúde (Brazil). Microcefalia - Ministério da Saúde divulga boletim epidemiológico 2015. Disponível em: <http://portalsaude.saude.gov.br/index.php/cidadao/principal/agencia-saude/20805-ministerio-da-saude-divulga-boletim-epidemiologico> (Acedido em 18 de Fevereiro de 2016).
6. Tetro JA. Zika and microcephaly: causation, correlation, or coincidence? *Microbes Infect* 2016. doi: 10.1016/j.micinf.2015.12.010.
7. Besnard M, Laster 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).
8. 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.
9. Mlakar J, Korva M, Tul N, Popovic M, Poljsak-Prijatelj M, Mraz J, et al. Zika Virus Associated with Microcephaly. *N Engl J Med* 2016. doi: 10.1056/NEJMoa1600651.
10. Meaney-Delman D, Hills SL, Williams C, Galang RR, Iyengar P, Hennenfent AK, et al. Zika Virus Infection Among U.S. Pregnant Travelers - August 2015-February 2016. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2016; 65(8): 211-4.
11. Brasil P, Pereira JP, Jr., Raja Gabaglia C, Damasceno L, Wakimoto M, Ribeiro Nogueira RM, et al. Zika Virus Infection in Mulheres grávidas in Rio de Janeiro - Preliminary Report. *N Engl J Med* 2016. doi: 10.1056/NEJMoa1602412.
12. Martines RB, Bhatnagar J, Keating MK, Silva-Flannery L, Muehlenbachs A, Gary J, 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(6): 159-60.
13. Broutet N, Krauer F, Riesen M, Khalakdina A, Almiron M, Aldighieri S, et al. Zika Virus as a Cause of Neurologic Disorders. *N Engl J Med* 2016; 374(16): 1506-9.
14. Rasmussen SA, Jamieson DJ, Honein MA, Petersen LR. Zika Virus and Birth Defects - Reviewing the Evidence for Causality. *N Engl J Med* 2016. doi: 10.1056/NEJMsr1604338.
15. Bowman LR, Donegan S, McCall PJ. Is Dengue Vector Control Deficient in Effectiveness or Evidence?: Systematic

- Review and Meta-analysis. *PLoS Negl Trop Dis* 2016; 10(3): e0004551.
16. Pileggi VN, Campos-Braga G, Bellissimo-Rodrigues F, Souza JP. Mosquito repellents and other protection measures for prevention of Dengue, Chikungunya and Zika virus disease. *Unpublished data* 2016.
 17. McGready R, Hamilton KA, Simpson JA, Cho T, Luxemburger C, Edwards R, et al. Safety of the insect repellent N,N-diethyl-M-toluamide (DEET) in pregnancy. *Am J Trop Med Hyg* 2001; 65(4): 285-9.
 18. Foy BD, Kobylinski KC, Chilson Foy JL, Blitvich BJ, Travassos da Rosa A, Haddow AD, et al. Probable non-vector-borne transmission of Zika virus, Colorado, USA. *Emerg Infect Dis* 2011; 17(5): 880-2.
 19. Venturi G, Zammarchi L, Fortuna C, Remoli ME, Benedetti E, Fiorentini C, et al. An autochthonous case of Zika due to possible sexual transmission, Florence, Italy, 2014. *Euro Surveill* 2016; 21(8).
 20. Hills SL, Russell K, Hennessey M, Williams C, Oster AM, Fischer M, et al. Transmission of Zika Virus Through Sexual Contact with Travelers to Areas of Ongoing Transmission - Continental United States, 2016. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2016; 65(8): 215-6.
 21. Mansuy JM, Dutertre M, Mengelle C, Fourcade C, Marchou B, Delobel P, et al. Zika virus: high infectious viral load in semen, a new sexually transmitted pathogen? *Lancet Infect Dis* 2016; 16(4): 405.
 22. 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): 359-61.
 23. 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.
 24. Chibueze EC, Tirado V, Swa T, da Silva Lopes K, Yo T, Balogun O, et al. Zika virus infection in pregnancy: a systematic review of disease course and complications. *Unpublished data* 2016.
 25. Duffy MR, Chen TH, 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.
 26. Lanciotti RS, Kosoy OL, Laven JJ, Velez JO, Lambert AJ, Johnson AJ, et al. Genetic and serologic properties of Zika virus associated with an epidemic, Yap State, Micronesia, 2007. *Emerg Infect Dis* 2008; 14(8): 1232-9.
 27. Brasil P, Calvet GA, Siqueira AM, Wakimoto M, de Sequeira PC, Nobre A, et al. Zika Virus Outbreak in Rio de Janeiro, Brazil: Clinical Characterization, Epidemiological and Virological Aspects. *PLoS Negl Trop Dis* 2016; 10(4): e0004636.
 28. Gourinat AC, O'Connor O, Calvez E, Goarant C, Dupont-Rouzeyrol M. Detection of Zika virus in urine. *Emerg Infect Dis* 2015; 21(1): 84-6.
 29. Campos R, Cirne-Santos C, Meira GL, Santos LL, de Meneses MD, Friedrich J, et al. Prolonged detection of Zika virus RNA in urine samples during the ongoing Zika virus epidemic in Brazil. *J Clin Virol* 2016; 77: 69-70.
 30. Musso D, Roche C, Nhan TX, Robin E, Teissier A, Cao-Lormeau VM. Detection of Zika virus in saliva. *J Clin Virol* 2015; 68: 53-5.
 31. Calvet G, Aguiar RS, Melo AS, Sampaio SA, de Filippis I, Fabri A, et al. Detection and sequencing of Zika virus from amniotic fluid of fetuses with microcephaly in Brazil: a case study. *Lancet Infect Dis* 2016. doi: doi:10.1016/S1473-3099(16)00095-5.
 32. Rungsiprakarn P, Laopaiboon M, Sangkomkarn US, Lumbiganon P. Pharmacological interventions for generalised itching (not caused by systemic disease or skin lesions) in pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev* 2016; 2: CD011351.
 33. Seto A, Einarson T, Koren G. Pregnancy outcome following first trimester exposure to antihistamines: meta-analysis. *Am J Perinatol* 1997; 14(3): 119-24.
 34. Gilboa SM, Ailes EC, Rai RP, Anderson JA, Honein MA. Antihistamines and birth defects: a systematic review of the literature. *Expert Opin Drug Saf* 2014; 13(12): 1667-98.
 35. Wilson JM, Jungner YG. Principles and practice of screening for diseases. Public Health Paper Number 34. Geneva: World Health Organization; 1968.
 36. Cauchemez S, Besnard M, Bompard P, Dub T, Guillemette-Artur P, Eyrolle-Guignot D, et al. Association between Zika virus and microcephaly in French Polynesia, 2013-15: a retrospective study. *Lancet* 2016. doi: doi:10.1016/S0140-6736(16)00651-6.
 37. Whitworth M, Bricker L, Mullan C. Ultrasound for fetal assessment in early pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev* 2015; 7: CD007058.
 38. Alfirevic Z, Sundberg K, Brigham S. Amniocentese and chorionic villus sampling for prenatal diagnosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2003; (3): CD003252.
 39. Chibueze EC, Parsons AJ, da Silva Lopes K, Nagata C, Nobuyuki H, Swa T, et al. Accuracy of ultrasound scanning relative to reference tests for prenatal diagnosis of microcephaly in the context of Zika virus infection: a systematic review of diagnostic test accuracy. *Unpublished data* 2016.
 40. Leibovitz Z, Daniel-Spiegel E, Malinger G, Haratz K, Tamarkin M, Gindes L, et al. Microcephaly at birth - the accuracy of three references for fetal head circumference. How can we improve prediction? *Ultrasound Obstet Gynecol* 2015. doi: 10.1002/uog.15801.
 41. Chervenak FA, Jeanty P, Cantraine F, Chitkara U, Venus I, Berkowitz RL, et al. The diagnosis of fetal microcephaly. *Am J Obstet Gynecol* 1984; 149(5): 512-7.
 42. Kurtz AB, Wapner RJ, Rubin CS, Cole-Beuglet C, Ross RD, Goldberg BB. Ultrasound criteria for in utero diagnosis of microcephaly. *J Clin Ultrasound* 1980; 8(1): 11-6.
 43. Pilu G, Malinger G. Microcephaly. <http://www.visuog.com/Page/view.jsp?id=6499122244886988132> (acedido em 19 de Fevereiro de 2016).
 44. Ancora G, Lanari M, Lazzarotto T, Venturi V, Tridapalli E, Sandri F, et al. Cranial ultrasound scanning and prediction of outcome in newborns with congenital cytomegalovirus infection. *J Pediatr* 2007; 150(2): 157-61.
 45. Benoist G, Salomon LJ, Jacquemard F, Daffos F, Ville Y. The prognostic value of ultrasound abnormalities and biological parameters in blood of fetuses infected with cytomegalovirus. *BJOG* 2008; 115(7): 823-9.
 46. Malinger G, Werner H, Rodriguez Leonel JC, Rebolledo M, Duque M, Mizrycki S, et al. Prenatal brain imaging in congenital toxoplasmosis. *Prenat Diagn* 2011; 31(9): 881-6.

47. Noyola DE, Demmler GJ, Nelson CT, Griesser C, Williamson WD, Atkins JT, et al. Early predictors of neurodevelopmental outcome in symptomatic congenital cytomegalovirus infection. *J Pediatr* 2001; 138(3): 325-31.
48. Farkas N, Hoffmann C, Ben-Sira L, Lev D, Schweiger A, Kidron D, et al. Does normal fetal brain ultrasound predict normal neurodevelopmental outcome in congenital cytomegalovirus infection? *Prenat Diagn* 2011; 31(4): 360-6.

© World Health Organization 2016

All rights reserved. Publications of the World Health Organization are available on the WHO website (www.who.int) or can be purchased from WHO Press, World Health Organization, 20 Avenue Appia, 1211 Geneva 27, Switzerland (tel.: +41 22 791 3264; fax: +41 22 791 4857; e-mail: bookorders@who.int).

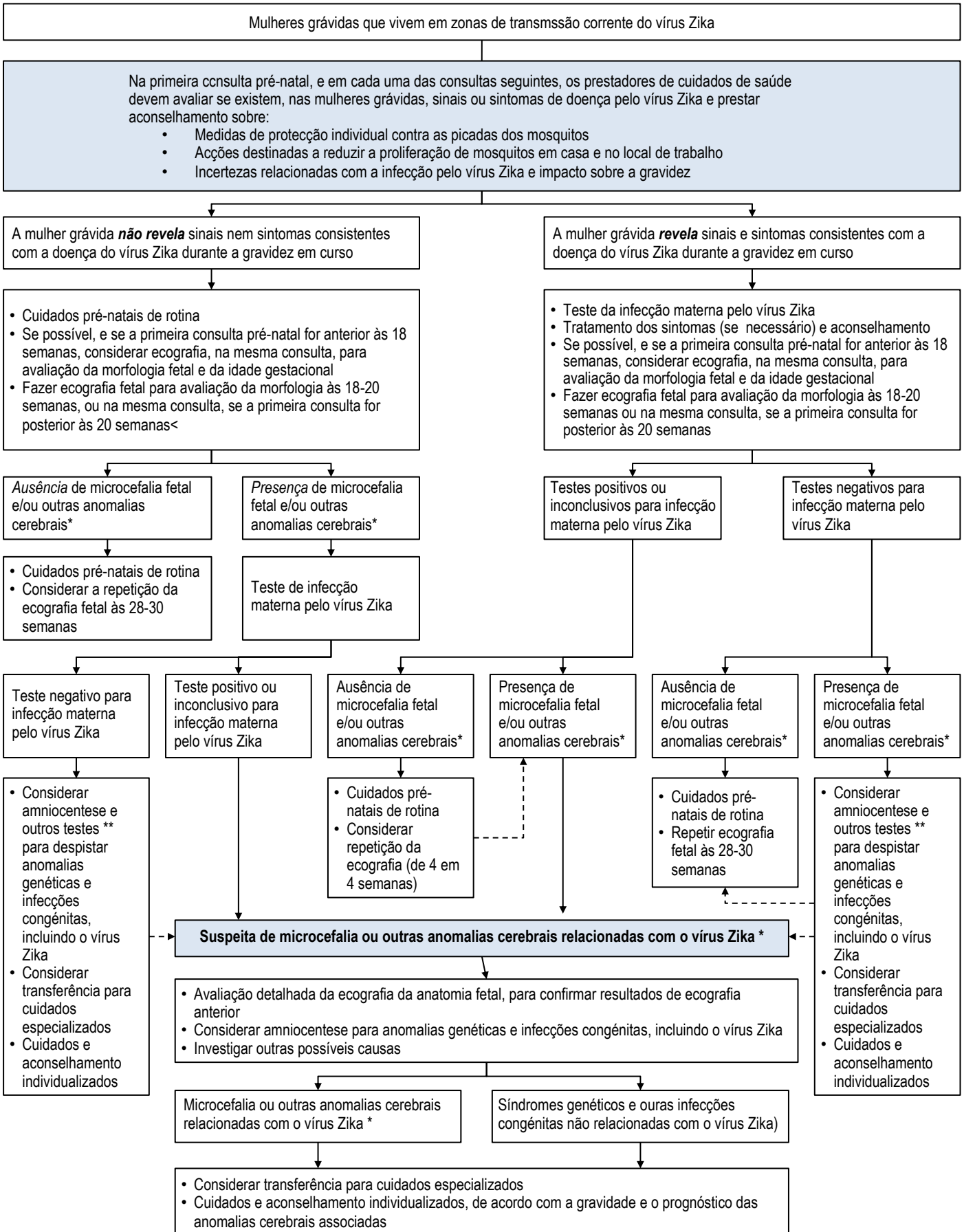
Requests for permission to reproduce or translate WHO publications –whether for sale or for non-commercial distribution– should be addressed to WHO Press through the WHO website (www.who.int/about/licensing/copyright_form/en/index.html).

The designations employed and the presentation of the material in this publication do not imply the expression of any opinion whatsoever on the part of the World Health Organization concerning the legal status of any country, territory, city or area or of its authorities, or concerning the delimitation of its frontiers or boundaries. Dotted and dashed lines on maps represent approximate border lines for which there may not yet be full agreement.

The mention of specific companies or of certain manufacturers' products does not imply that they are endorsed or recommended by the World Health Organization in preference to others of a similar nature that are not mentioned. Errors and omissions excepted, the names of proprietary products are distinguished by initial capital letters.

All reasonable precautions have been taken by the World Health Organization to verify the information contained in this publication. However, the published material is being distributed without warranty of any kind, either expressed or implied. The responsibility for the interpretation and use of the material lies with the reader. In no event shall the World Health Organization be liable for damages arising from its use.

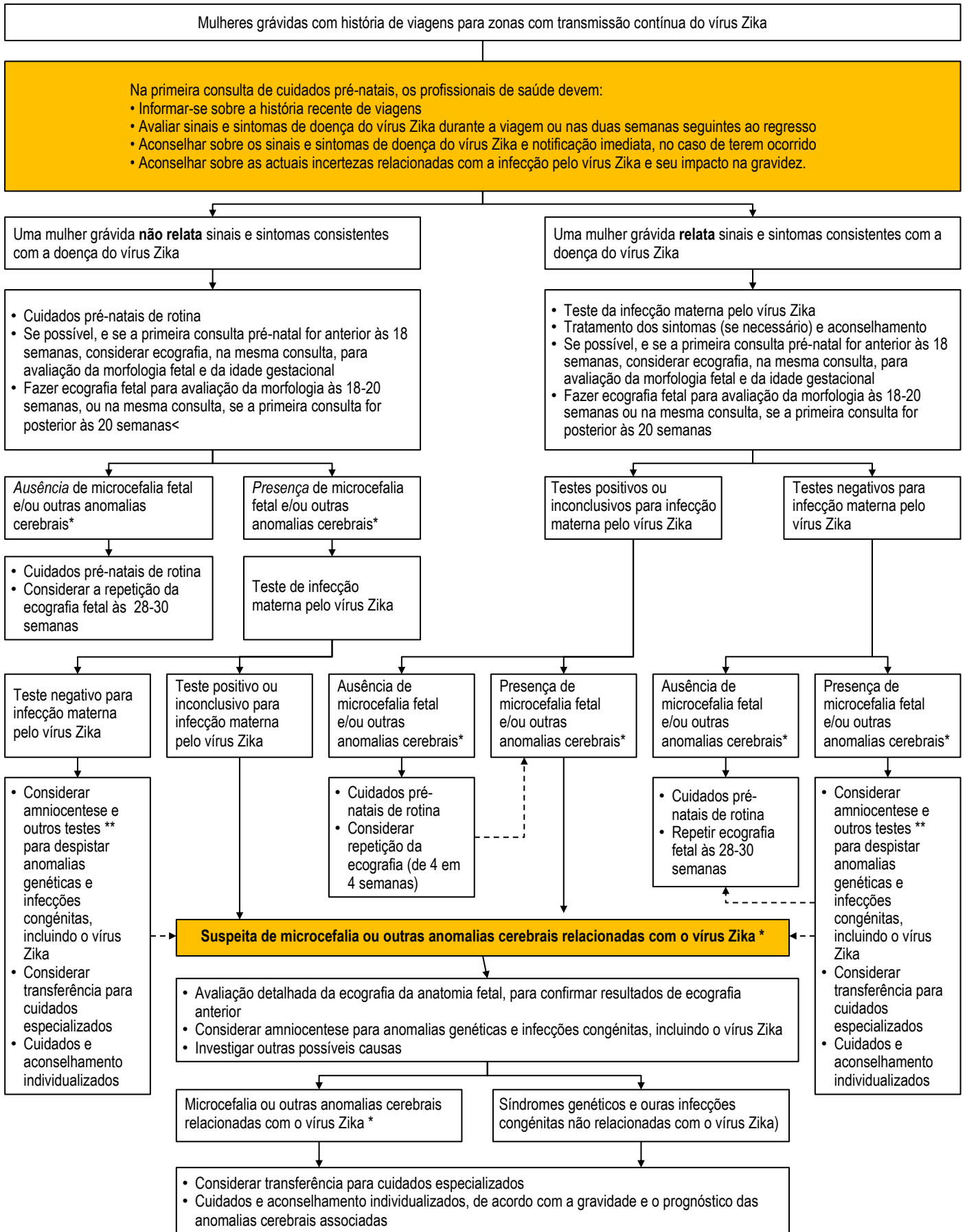
Anexo 1: Gráfico de decisão para os cuidados a dispensar às mulheres grávidas que vivem em zonas com transmissão contínua do vírus Zika.



* Inclui ventriculomegalia, calcificações, sulcos e convoluções anormais, atrofia cerebral, disgenesia calosa, impossibilidade de visualizar diferentes partes do cérebro, anomalias cerebrais, microoftalmia, calcificações oculares ou artropose.

** Sífilis, toxoplasmose, rubéola, citomegalovírus e infecções por herpes simplex.

Anexo 2: Gráfico de decisão para os cuidados a dispensar às mulheres grávidas com história de viagens para zonas com transmissão contínua do vírus Zika.



* Inclui ventriculomegalia, calcificações, sulcos e convoluções anormais, atrofia cerebral, disgenesia calosa, impossibilidade de visualizar diferentes partes do cérebro, anomalias cerebrais, microoftalmia, calcificações oculares ou artrogrípse.

** Sífilis, toxoplasmose, rubéola, citomegalovírus e infecções por herpes simplex.

Anexo 3: Peritos externos e pessoal da OMS envolvidos na preparação das orientações

Grupo de elaboração das orientações: Reem Abu-Rustum (Center For Advanced Fetal Care, Tripoli, Lebanon), Melania Amorim (Instituto Paraibano de Pesquisa Professor Joaquim Amorim Neto, Brazil), Jose Guilherme Cecatti (University of Campinas, Campinas, Brazil), Michelle Griffin (National Congenital Anomaly and Rare Disease Registration Service, Public Health England, United Kingdom), Isabelle Leparç-Goffart (Institut de Recherche Biomedicale des Armées, France), Pisake Lumbiganon (Khon Kaen University, Khon Kaen, Thailand), Gustavo Malinger (Tel Aviv University, Tel Aviv, Israel), Raquel de Almeida Marques (Associação Artemis, Brazil), Adriana Melo (Instituto Paraibano de Pesquisa Professor Joaquim Amorim Neto, Brazil), Cinta Moraleda (ISGlobal, Managua, Nicaragua), Rintaro Mori (National Center for Child Health and Development, Tokyo, Japan), Ganeshwaran Mochida (Boston Children's Hospital, Boston, United States of America), Ashraf Nabhan (Ain Shams University, Egypt), Alfred Osofi (University of Nairobi, Nairobi, Kenya), Lawrence Platt (David Geffen School of Medicine, Los Angeles, United States of America) and Fernando Bellissimo-Rodrigues (University of São Paulo, Ribeirão Preto, Brazil).

Equipas de análise sistemática: Vicky Nogueira Pileggi, Giordana Campos Braga, Fernando Bellissimo-Rodrigues (University of São Paulo, Ribeirão Preto, Brazil); Veronika Tirado (Karolinska Institute, Sweden); Olukunmi Balogun, Ezinne C Chibueze, Amarjagal Dagvadorj, Chiemi Kataoka, Naho Morisaki, Chie Nagata, Horita Nobuyuki, Erika Ota, Alex JQ Parsons, Miwako Segawa, Katharina da Silva Lopes, Toshiyuki Swa, and Yo Takemoto (National Center for Child Health and Development, Tokyo, Japan).

Grupo externo de revisão: Justus G. Hofmeyr (University of the Witwatersrand, East London, South Africa), Zahida Qureshi (University of Nairobi, Kenya), Bukola Fawole (College of Medicine, Ibadan, Nigeria) Guillermo Carroli (Centro Rosarino de Estudios Perinatales, Rosario, Argentina), and Alan Tita (University of Alabama, Birmingham, United States of America)

Grupo director da OMS: A. Metin Gülmezoglu, Olufemi Oladapo, Clara Menendez, João Paulo Souza (Department of Reproductive Health and Research, World Health Organization, Geneva, Switzerland), Bremen De Mucio, Rodolfo Gomez, and Suzanne Serruya (Centro Latinoamericano de Perinatología [CLAP/PAHO]) geriram o processo de elaboração das orientações.

Anexo 4: Resumo das declarações de interesses

Todos os membros do GDG preencheram um formulário-padrão de Declaração de Interesses da OMS (DI), antes de participarem na reunião técnica consultiva ou em actividades relacionadas com a elaboração das orientações. Todas as informações das declarações recebidas foram tratadas caso a caso, de acordo com as orientações da OMS sobre conflitos de interesses. Os participantes da reunião técnica consultiva também apresentaram as suas DI, antes da reunião, não tendo sido identificados quaisquer conflitos.