



UNIVERSIDADE FEDERAL DO MARANHÃO
CENTRO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E DA SAÚDE
CURSO DE ENFERMAGEM

ALINE SOUSA FALCÃO

**ASSOCIAÇÃO ENTRE INFECÇÃO PELO VÍRUS ZIKA EM
GESTANTES E A OCORRÊNCIA DE MICROCEFALIA EM RECÉM-
NASCIDOS: uma meta-análise**

São Luís

2018

ALINE SOUSA FALCÃO

**ASSOCIAÇÃO ENTRE INFECÇÃO PELO VÍRUS ZIKA EM
GESTANTES E A OCORRÊNCIA DE MICROCEFALIA EM RECÉM-
NASCIDOS: uma meta-análise**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado à banca de defesa do Curso de Graduação de Enfermagem da Universidade Federal do Maranhão para obtenção do grau de Bacharel em Enfermagem.

Orientadora: Prof^ª. Dr^ª. Erika Barbara Abreu Fonseca Thomaz, PhD

São Luís

2018

Ficha gerada por meio do SIGAA/Biblioteca com dados fornecidos pelo(a) autor(a).
Núcleo Integrado de Bibliotecas/UFMA

Falcão, Aline Sousa.

ASSOCIAÇÃO ENTRE INFECÇÃO PELO VÍRUS ZIKA EM GESTANTES
E A OCORRÊNCIA DE MICROCEFALIA EM RECÉM-NASCIDOS: uma meta-
análise / Aline Sousa Falcão. - 2018.

56 p.

Orientador(a): Erika Barbara Abreu Fonseca Thomaz. Monografia
(Graduação) - Curso de Enfermagem,
Universidade Federal do Maranhão, São Luís, 2018.

1. Gravidez. 2. Infecção pelo vírus Zika. 3. Microcefalia. 4. Recém-
Nascido. I. Thomaz, Erika Barbara Abreu Fonseca. II. Título.

ALINE SOUSA FALCÃO

ASSOCIAÇÃO ENTRE INFECÇÃO PELO VÍRUS ZIKA EM GESTANTES E A
OCORRÊNCIA DE MICROCEFALIA EM RECÉM-NASCIDOS: uma meta-análise

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado à banca de defesa do Curso de
Graduação em Enfermagem da Universidade Federal do Maranhão.

Aprovado em: _____ de _____ de _____ Nota: _____

Banca Examinadora

Prof.^a Dr.^a Erika Barbara Abreu Fonseca Thomaz (Orientadora)
Doutorado em Saúde Pública
Universidade Federal do Maranhão

Rafael de Abreu Lima (1º Membro)
Mestre em Saúde Coletiva
Universidade Federal do Maranhão

Zeni Carvalho Lamy (2º Membro)
Doutorado em Saúde da Criança e da Mulher
Universidade Federal do Maranhão

Rosângela Fernandes Lucena Batista (1º Membro Suplente)
Doutorado em Ciências Médicas
Universidade Federal do Maranhão

Rejane Christine de Sousa Queiroz (2º Membro Suplente)
Doutorado em Avaliação de Serviços de Saúde
Universidade Federal do Maranhão

A Deus e a todos aqueles que
contribuíram para a minha formação.

AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente a Deus por ter me guiado nessa jornada ao longo do curso de graduação em Enfermagem, e em vários momentos ter mostrado que todo o esforço e dedicação aos estudos seriam de grande valor.

À Universidade Federal do Maranhão, por me acolher durante estes cinco anos e proporcionar educação de qualidade. Aos professores do Departamento de Enfermagem e de todos os outros departamentos vinculados a este, por exercerem com excelência a função de educadores.

À minha orientadora, Prof.^a Dr.^a Erika Barbara Abreu Fonseca Thomaz, pela sua dedicação, paciência, determinação, pelos ensinamentos, estando sempre disponível, contribuindo para a conclusão exitosa deste trabalho.

À banca de professores avaliadores deste trabalho, por terem aceitado o convite para participar deste momento e contribuírem com suas opiniões e sugestões.

Ao Hospital Universitário da Universidade Federal do Maranhão, por me receber como graduanda durante este período e permitir a minha capacitação e prática na clínica hospitalar.

À minha mãe, Maria Madalena Pereira Sousa, por ser o meu exemplo de vida, por todo o carinho, dedicação e paciência. Pelo apoio em todos os momentos de dificuldade e por nunca ter deixado de me incentivar.

Ao meu pai, José Edgar Moura Falcão, *in memoriam*, por todo o apoio e incentivo aos estudos, e por ensinar-me que a educação é um bem de valor inestimável.

Ao meu irmão, Suringo Sousa Falcão, pelo companheirismo e incentivo, e por estar sempre ao meu lado.

Ao meu tio, José Edmar Martins Falcão, por nunca ter me deixado desistir e por me incentivar sempre a ir em busca do que me faz feliz.

Ao meu namorado, Sanderson Santos, pelo apoio, incentivo e compreensão da minha ausência durante o período de realização deste trabalho.

“A Enfermagem é uma arte; e para realizá-la como arte, requer uma devoção tão exclusiva, um preparo tão rigoroso, quanto à obra de qualquer pintor ou escultor; pois o que é tratar da tela morta ou do frio mármore comparado ao tratar do corpo vivo, o templo do espírito de Deus? É uma das artes; poder-se-ia dizer, a mais bela das artes!”

Florence Nightingale

RESUMO

Introdução: O vírus Zika é um arbovírus, RNA de cadeia simples, do gênero flavivírus, da família *flaviviridae*, que foi isolado pela primeira vez em 1947, a partir do sangue de um macaco *Rhesus* na floresta Zika, em Uganda. No Brasil, a partir do ano de 2015 registraram-se casos de doença exantemática sem causa definida na região do Nordeste do país e posteriormente verificou-se um aumento no número de casos de microcefalia neonatal, possivelmente relacionados ao vírus Zika, que cresceu significativamente no Brasil, emergindo como um problema de saúde mundial. **Objetivo:** Estudar a possível associação entre infecção pelo vírus Zika em gestantes e ocorrência de microcefalia em recém-nascidos; Identificar o tamanho do efeito da infecção por vírus Zika em gestantes na ocorrência de microcefalia em recém-nascidos; Analisar a qualidade e a força das evidências sobre essa possível associação. **Métodos:** Foi realizada uma revisão sistemática seguida de meta-análise de estudos observacionais. A pesquisa foi realizada nas bases de dados bibliográficos do PubMed/Medline, Latin American and Caribbean health literature (Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde - Lilacs), DeCS, MeSH, Google acadêmico. Foram incluídos todos os estudos que tinham por objetivo avaliar a associação entre vírus Zika e microcefalia, utilizando delineamento analítico (com grupo controle), em estudos transversais, caso-controle ou de coorte. Para a extração dos dados foi utilizado um formulário para tabulação das características dos estudos. O risco de viés para cada estudo foi avaliado através de um instrumento de avaliação da qualidade dos estudos específico aos estudos observacionais. Todas as análises foram realizadas usando o Review Manager, versão 5.3.5 (The Cochrane Collaboration, Copenhagen, 2014). A heterogeneidade estatística foi avaliada com base na estimativa do valor de P do teste Q de Cochran e no índice de inconsistência (I^2). *Forest plots* (gráfico em floresta) e *funnel plots* (gráfico em funil) também foram avaliados. As associações foram estimadas por Risco Relativo (RR) e Diferença de Risco (DR) e respectivos intervalos de confiança a 95% (IC95%) em meta-análise de efeito randômico. **Resultados:** Foram identificados 155 trabalhos referentes ao tema, dos quais apenas seis preenchiam os critérios de inclusão desta meta-análise, mas apenas cinco possuíam dados individuados que puderam ser sumarizados na medida de efeito ponderada. Estimou-se que a infecção por vírus Zika na gestação aumentou em 3,26 vezes o risco de microcefalia em bebês (RR=3,26; IC95%: 1,68-6,33). A DR foi de 0,30 (IC95%: 0,04-0,56), indicando que 30 casos de microcefalia a cada 100 poderiam ser evitados caso não sofresse exposição à infecção por vírus Zika. Os estudos mostraram heterogeneidade ($I^2=76%$), que diminuiu ao fazermos análises de subgrupo de acordo com o tamanho da amostra dos estudos. Em todas as análises a associação permanece significativa. **Conclusão:** As evidências apontam que a infecção por vírus Zika na gestação aumenta em 226% o risco de desenvolver microcefalia congênita.

Palavras-chave: Infecção pelo vírus Zika; Microcefalia; Gravidez; Recém-Nascido.

ABSTRACT

Introduction: The Zika virus is an arbovirus, RNA flavivirus, from the flaviviridae family, which was first selected in 1947 in Uganda. In Brazil, cases of exanthematic disease without definite cause in the Northeastern region of the country occurred in 2015, and there was an increase in the number of cases of neonatal microcephaly, possibly related to the Zika virus, which increased significantly in the Brazil, emerging as a global health problem. **Objective:** To study the possible association between Zika virus infection in pregnant women and the occurrence of microcephaly in newborns; To identify the size of the effect of Zika virus infection in pregnant women on the occurrence of microcephaly in newborns; To analyze the quality and strength of the evidence on this possible association. **Methods:** A systematic review was conducted followed by meta-analysis of observational studies. The research was carried out in the bibliographic databases of PubMed / Medline, Latin American and Caribbean health literature, DeCS, MeSH, Google academic. We included all studies that aimed to evaluate the association between Zika virus and microcephaly, using an analytical design (with control group), in cross-sectional, case-control or cohort studies. For data extraction, a form was used to tabulate the characteristics of the studies. The risk of bias for each study was assessed through an instrument for assessing the quality of studies specific to observational studies. All analyzes were performed using Review Manager, version 5.3.5 (The Cochrane Collaboration, Copenhagen, 2014). Statistical heterogeneity was assessed based on the Cochran Q test P value and the inconsistency index (I^2). Forest plots and funnel plots were also evaluated. The associations were estimated by Relative Risk (RR) and Risk Difference (DR) and respective 95% confidence intervals (95% CI) in a random-effects meta-analysis. **Results:** A total of 155 papers were identified, of which only six met the inclusion criteria of this meta-analysis, but only five had individual data that could be summarized to the extent of a weighted effect. It was estimated that Zika virus infection during pregnancy increased 3.26 times the risk of microcephaly in infants (RR = 3.26, 95% CI: 1.68-6.33). The DR was 0.30 (95% CI: 0.04-0.56), indicating that 30 cases of microcephaly in 100 could be avoided if they were not exposed to Zika virus infection. The studies showed heterogeneity ($I^2 = 76\%$), which decreased when we performed subgroup analyzes according to the sample size of the studies. In all analyzes the association remains significant. Evidence indicates that Zika virus infection during pregnancy increases the risk of developing congenital microcephaly by 226%.

Keywords: Zika virus infection; Microcephaly; Pregnancy; Newborn.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1. Fluxograma dos trabalhos encontrados.	35
Figura 2. Meta-análise da associação entre infecção pelo vírus Zika na gestação e microcefalia em bebês	39
Figura 3. <i>Funnel plot</i> para análise de heterogeneidade entre os estudos	40
Figura 4. Meta-análise para a Diferença de Risco entre expostos e não expostos ao vírus Zika.....	40
Figura 5. Análise de subgrupo.....	41

LISTA DE QUADROS

Quadro 1. Análise da qualidade metodológica do estudo e risco de viés	38
---	----

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Descrição das características dos estudos incluídos	37
---	----

LISTA DE SIGLAS

DeCS	Descritores em Ciências da Saúde
LILACS	Literatura Latino Americana e do Caribe em Ciências da Saúde
MEDLINE	Medical Literature Analysis and Retrieval System Online
OMS	Organização Mundial da Saúde
MS	Ministério da Saúde

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	14
2 JUSTIFICATIVA	17
3 OBJETIVOS	18
3.1 Geral	18
3.2 Específicos	18
4 REFERENCIAL TEÓRICO	19
4.1 Aedes e o vírus Zika	19
4.2 Infecção pelo vírus Zika	21
4.3 Definições de Caso	25
4.4 Microcefalia	25
4.5 Síndrome congênita pelo vírus Zika	26
5 METODOLOGIA	30
5.1 Desenho	30
5.1.1 Definição das questões norteadoras e hipóteses para a revisão	30
5.1.2 Busca e seleção dos estudos que irão compor a amostra	30
5.1.3 Extração dos dados (tabulação das características dos estudos)	32
5.1.4 Avaliação do risco de viés	33
5.1.5 Análise dos dados (estimativa da medida sumarizada)	33
5.2 Aspectos éticos	34
6 RESULTADOS	35
7 DISCUSSÃO	42
8 CONCLUSÃO	46
REFERÊNCIAS	47
APÊNDICE A - Ficha de extração das características dos estudos	53
ANEXO A - Ferramenta de avaliação da qualidade dos artigos	54
ANEXO B – Parecer de aprovação do colegiado do curso de Enfermagem da UFMA	55

1 INTRODUÇÃO

O vírus Zika é um arbovírus, RNA de cadeia simples, classificado no gênero flavivírus, da família *Flaviviridae*, que foi isolado pela primeira vez em 1947, a partir do sangue de um macaco *Rhesus*, utilizado para o monitoramento de febre amarela na floresta Zika, em Uganda, originando a denominação do vírus (OLIVEIRA; VASCONCELOS, 2016). De acordo com análises de sequência do genoma, o vírus Zika diferencia-se em linhagens Africanas e Asiáticas, das quais as linhagens asiáticas são responsáveis pelos surtos ocorridos nas ilhas do Pacífico e na América do Sul (MLACKER *et al.*, 2016).

Um ano depois, o vírus Zika foi isolado a partir de um mosquito *Stegomyia africanus* (*Aedes africanus*) dentro da mesma floresta. Os primeiros relatos de infecção humana foram registrados em Uganda e Tanzânia em 1952 e posteriormente pela Nigéria em 1954. Em 1956, a transmissão de vírus Zika foi demonstrada em camundongos e macacos através de mosquitos *S. aegypti* alimentados artificialmente (MLACKER *et al.*, 2016).

Nos anos de 1960, o vírus Zika também foi detectado na Ásia, a partir do isolamento do vírus de mosquitos do gênero *Aedes aegypti*, demonstrando a presença do vírus fora do continente africano. A possibilidade de transmissão do vírus por meio do *Aedes aegypti* revelou-se um marco na propagação dessa doença, pois comprovou a capacidade de adaptação do vírus ao vetor (OLIVEIRA; VASCONCELOS, 2016). O vírus apresentava-se, predominantemente, em primatas selvagens e mosquitos arbóreos como *Aedes africanus* e raramente havia ocasionado infecções em humanos (FAUCI; MORENS, 2016).

A partir da década de 1960, foram registrados casos isolados de infecção pelo vírus Zika em humanos, no entanto, como os casos não apresentavam um quadro clínico grave não foi dedicada uma importância aos casos. No ano de 2007, ocorreu uma epidemia de febre Zika na ilha de Yap, na República da Micronésia, que marcou o primeiro surto de vírus Zika fora da África continental e da Ásia, bem como o primeiro isolamento do vírus no Pacífico. No qual foi descrita um quadro clínico caracterizado pela presença de uma síndrome febril exantemática de intensidade leve e, também foram registrados quadros assintomáticos. Após esse episódio, foram registrados casos em outras regiões como na Polinésia Francesa e em alguns países do Sudeste da Ásia (OLIVEIRA; VASCONCELOS, 2016).

Em 2013, o vírus Zika chegou à Polinésia Francesa, provavelmente, introduzido de algum lugar da região do Sudeste Asiático, na ilha de Yap, com propagação para várias outras ilhas da Oceania, incluindo Nova Caledônia, Ilhas Cook e Ilha de Páscoa (WEAVER *et al.*, 2016).

No final de 2014, alguns meses após a Copa do Mundo de Futebol no Brasil, os relatos de uma doença exantemática aguda em vários centros urbanos do Nordeste do Brasil começaram a surgir. A partir de fevereiro de 2015, outros municípios começaram a notificar o Ministério da Saúde do Brasil de casos similares em sua área. No final de fevereiro de 2015, o Ministério da Saúde (Secretaria de Vigilância-SVS/MS) começou a monitorar o número crescente de uma doença exantemática na Região Nordeste do Brasil (HEUKELBACH *et al.*, 2016). Com relatos de casos nos estados da Bahia, Maranhão, Pernambuco, Rio Grande do Norte, Sergipe e Paraíba (BRASIL, 2015 (a)).

Em março de 2015, ocorreu um surto de doença exantemática na Bahia. Dados epidemiológicos indicam que em Salvador, capital da Bahia, o surto havia começado em fevereiro e estendido até junho de 2015 (PETERSEN *et al.*, 2016). A partir de agosto de 2015, em Pernambuco, ocorreu um aumento inesperado do número de casos de microcefalia ao nascimento. Em outubro daquele ano, a Secretaria Estadual de Saúde de Pernambuco notificou o Ministério da Saúde (MS) e solicitou apoio para investigação de 26 casos de microcefalia ao nascimento (BRASIL, 2016 (b)).

Segundo o informe epidemiológico do MS, até 2 de janeiro de 2016, foi notificado ao MS um total de 3.174 casos suspeitos de microcefalia, identificados em 684 municípios distribuídos em 21 Unidades da Federação. Com maior frequência em Pernambuco (1.185 casos), Paraíba (504 casos), Bahia (312 casos) e Rio Grande do Norte (169 casos) (BRASIL, 2015 (c)).

Em São Luís, no Maranhão, Silva *et al.*, 2016 analisaram os dados de 48 crianças, atendidas em serviço especializado em que 73,9% das mães apresentaram sinais clínicos de doença exantemática aguda, principalmente durante o primeiro trimestre de gestação; 64,5% nasceram com microcefalia; 95,8% tinham alterações do sistema nervoso central (SNC); seis crianças não nasceram com microcefalia, mas apresentavam outras alterações do SNC.

A microcefalia é uma malformação congênita em que se tem o desenvolvimento cerebral inadequado, caracterizada por apresentar um perímetro cefálico inferior ao esperado para o sexo e idade gestacional, a partir da sua etiologia, pode ser associada a malformações estruturais do cérebro ou ser secundárias a causas diversas (BRASIL, 2016 (a)).

O surto de microcefalia relacionado ao vírus Zika é considerado como uma emergência de saúde pública de importância nacional, pois a microcefalia apresenta-se associada, em diferentes graus, a um retardo do desenvolvimento cognitivo por complicações motoras, visuais e auditivas, provocando um impacto social e econômico (EICKMANN *et al.*, 2016).

A dispersão do vírus em todo Nordeste do país coincidiu com um aumento da incidência de casos de microcefalia em recém-nascidos. As evidências científicas existentes até o momento indicam que o vírus Zika está relacionado com a ocorrência de microcefalia. O desenvolvimento dessas anomalias depende de diversas causas, como carga viral, fatores do hospedeiro, momento da infecção e outros fatores desconhecidos até o momento (SOUZA, 2016).

Apesar de associar o aumento nos registros de casos de recém-nascidos com microcefalia à infecção pelo vírus Zika em gestantes após a detecção do RNA viral no líquido amniótico, placenta, no sangue do cordão umbilical e no tecido cerebral, a maioria dos estudos consistem em revisão de literatura e relatos de caso que demonstram evidências entre associação de vírus Zika e a microcefalia, porém nada conclusivo bem como poucas evidências epidemiológicas, mesmo com amostras representativas e métodos robustos para avaliar tais relações de causalidade (MLACKER *et al.*, 2016; FAUCI; MORENS, 2016; OLIVEIRA; VASCONCELOS, 2016; WEAVER *et al.*, 2016; PETERSEN *et al.*, 2016).

2 JUSTIFICATIVA

Sabe-se que a incidência de microcefalia no país aumentou após a epidemia de infecção por vírus Zika e que a maioria dos estudos encontrou associação entre vírus Zika e microcefalia. No entanto, o que não se sabe, ou seja, as lacunas ou fragilidades existentes estão relacionadas a divergências na literatura, como os estudos que não evidenciam associação entre os eventos, estudos que apresentam grupos de comparação com mulheres suspeitas de infecção pelo vírus Zika, estudos em que a maioria das evidências são baseadas em amostras pequenas e a possibilidade de viés de seleção nos estudos. Todos esses fatores justificam a sistematização das evidências existentes e a estimação de medida de associação combinando as amostras dos estudos atuais (aumentando o poder da estimativa) em meta-análise.

Este trabalho fundamenta-se por promover uma melhoria dos dados epidemiológicos sobre a problemática (vírus Zika e microcefalia), visando uma atenção mais especializada as crianças acometidas pela microcefalia.

3 OBJETIVOS

3.1 Geral

- Estudar a associação entre infecção pelo vírus Zika em gestantes e a ocorrência de microcefalia em recém-nascidos.

3.2. Específicos

- Identificar estudos que investigaram a relação entre a infecção por vírus Zika em gestantes e a ocorrência de microcefalia em recém-nascidos.
- Analisar a qualidade e a força das evidências sobre essa associação.

4 REFERENCIAL TEÓRICO

4.1 *Aedes* e o vírus Zika

O vírus Zika é transmitido por mosquitos pertencentes às espécies *Aedes*, em particular, o mosquito *A. aegypti*, conhecido por ser o principal transmissor da infecção pelo vírus Zika, que é o mesmo mosquito que dissemina o vírus da febre amarela. Este mosquito se originou na África, mas agora pode ser encontrado em quase todos os países de climas subtropicais e tropicais em todo o mundo. Ele pode se reproduzir em pequenas quantidades de água, e é conhecido por ser ativo e agressivo durante as horas diurnas, mais especialmente durante o anoitecer ou amanhecer. O mosquito *A. aegypti* vive por 2 a 4 semanas, mas seus ovos podem sobreviver por um longo período de tempo em estado seco (CHANG *et al.*, 2016).

O ciclo de vida do *Aedes aegypti* compreende o ovo, quatro estádios larvais, um estágio de pupa e o adulto. Os ovos fixam-se, individualmente, nas paredes internas dos recipientes, na área úmida logo acima da superfície da água. As larvas passam por quatro estádios de desenvolvimento. A duração do desenvolvimento das larvas depende da temperatura, da disponibilidade de alimentos e da densidade larvária no recipiente. Em ótimas condições, o período entre a eclosão do ovo e a pupação pode não exceder cinco dias, ou, em condições mais adversas, com temperaturas baixas ou alimentação insuficiente, pode levar várias semanas. As pupas não se alimentam, sendo sua função a metamorfose do estágio larval para o adulto. Esse estágio dura, geralmente, de dois a três dias. Um ou dois dias após emergirem, os adultos se acasalam, sendo que as fêmeas fazem o repasto sanguíneo (SOUZA, 2016).

Os ciclos silvestres envolvem espécies como a *Aedes africanus*, das quais o vírus Zika foi isolado pela primeira vez em 1948, a maioria das transmissões urbanas provavelmente envolve *A. aegypti* (HUANG *et al.*, 2016).

Na África, o vírus Zika apresenta um ciclo de transmissão silvestre envolvendo primatas não humanos e espécies de mosquitos *aedes*. Várias espécies de mosquitos pertencentes, principalmente, aos subgêneros de *stegomyia* e *diceromyia* de *aedes*, incluindo *A. africanus*, *A. luteocephalus*, *A. furcifer* e *A. taylori*, são provavelmente vetores enzoóticos na África e na Ásia. Em ambientes urbanos e

suburbanos, o vírus Zika é transmitido num ciclo de transmissão humano-mosquito-humano (PETERSEN *et al.*, 2016).

O vírus Zika é transmitido ao seu hospedeiro vetorial durante o repasto sanguíneo do vetor. Uma vez infectado, o vírus está presente no hospedeiro vetorial durante o restante da vida útil, onde pode ser transmitido para hospedeiros do reservatório durante os próximos repastos sanguíneos (HEUKELBACH *et al.*, 2016).

O vírus Zika apresenta RNA envelopado, de cadeia simples, cujo genoma codifica três proteínas estruturais (C, capsídeo, M, membrana e E, envelope) e sete proteínas não estruturais (NS1, NS2a, NS2b, NS3, NS4a, NS4b e NS5). A proteína E é um importante antígeno do vírus Zika, que coordena a associação entre o vírion e os receptores virais do hospedeiro e lipídios da membrana. Os lipídios viral e hospedeiro desempenham um papel importante no processo de ligação durante a infecção viral. Estes lipídios, aderidos à superfície do capsídeo, coordenam o reconhecimento viral permitindo a sua entrada na célula hospedeira (MELO *et al.*, 2016 (b)).

A proteína do envelope é o sítio antigênico do flavivírus primário e determina a ligação do vírion e a penetração na célula hospedeira. O dobramento da proteína E é controlado pela proteína pré-membrana, que é cortada pela furina (um dos componentes fundamentais do DNA e do RNA) para formar a proteína da membrana antes da libertação do viriã maduro a partir da célula. (CHANG *et al.*, 2016).

Existem duas grandes linhagens de vírus Zika, asiáticas e africanas, que são compostas por vários subclados. Embora *Aedes aegypti* seja a espécie de mosquito atualmente mais associada à transmissão, o vírus Zika foi isolado de uma variedade de outras espécies de mosquitos *Aedes*, incluindo *Ae. polinesienses*, *Ae. albopictus*, *Ae. Hensilli*, *Ae. africanus*, *Ae. apicoargenteus*, *Ae. luteocefalia*, *Ae. vitattus* e *Ae. furcifer* (HEUKELBACH *et al.*, 2016).

Essas duas linhagens, africana e asiática, do vírus Zika, são distinguíveis pela análise genética detalhada da sequência de RNA. A variabilidade primária ao comparar as cepas parece estar relacionada às diferenças na disponibilidade de potenciais locais de glicosilação (CHANG *et al.*, 2016).

4.2 Infecção pelo vírus Zika

Além da transmissão vetorial, ou seja, pelo *aedes aegypti*, são admitidas outras possíveis formas de transmissibilidade da doença, uma delas é por via sexual, em que o primeiro caso registrado de possível transmissão sexual ocorreu em 2008, quando um entomologista que contraiu a infecção por vírus Zika no Senegal apresentou os sinais característicos da doença e sintomas de prostatite e hematospermia, em seguida infectou sua esposa através de contato sexual desprotegido (HAMER *et al.*, 2017).

Na análise do transporte de sêmen com a presença do vírus Zika, com relação à duração do transporte de sêmen, foi detectado o vírus Zika por RT-PCR durante o período de 188 dias após o início dos sintomas. O vírus Zika também foi detectado por RT-PCR em muco cervical, amostras endocervicais e de mucosa vaginal. A partir da evidência de disseminação do vírus no trato genital feminino e masculino e indício epidemiológico sugestivo de transmissão por meio de contato sexual desprotegido, configura haver um risco definido de infecção assintomática e a transmissão do vírus Zika por contato sexual aos seus parceiros após viajarem para áreas endêmicas (HAMER *et al.*, 2017).

Dessa forma, homens e mulheres são igualmente afetados pela epidemia de vírus Zika. As mulheres são potencialmente mais vulneráveis ao risco de transmissão sexual de vírus Zika, tanto por sua vulnerabilidade biológica relacionada à mucosa vaginal quanto por diferenças estruturais de gênero que podem colocar as mulheres em uma posição inferior quando se trata de negociar o uso do preservativo (CALVET *et al.*, 2018).

Até junho de 2016, dois estudos que analisaram a presença de vírus Zika no sêmen foram publicados. O primeiro de Mansuy *et al.*, 2016, publicado em março, relatou um caso cuja carga viral no sêmen, encontrada mais de 2 semanas após o início dos sintomas, foi 100.000 (cem mil) vezes maior que a encontrada no sangue do paciente. No segundo estudo de Atkinson *et al.*, 2016, publicado em maio, foi documentado o caso de um homem de 68 anos que retornou ao Reino Unido das Ilhas Cook em 2014. As partículas de vírus Zika foram detectadas em seu sêmen, através do RT-PCR, 62 dias após o início dos sintomas.

O sangue menstrual, secreções vaginais e retais estão associados a atividades sexuais. No entanto, até o momento nenhum relatório foi publicado na detecção do vírus nesses fluidos corporais (CALVET *et al.*, 2018).

A outra possibilidade de transmissão da infecção por vírus Zika é a congênita, em que o aumento do número de defeitos do desenvolvimento neurológico neonatal durante o surto de vírus Zika e o isolamento do vírus do tecido cerebral dos fetos abortados sugerem transmissão vertical do vírus como a principal patogênese das anormalidades do sistema nervoso central (SNC) fetal (MEHRJARDI; SHOBEIRIAN, 2017).

A infecção por vírus Zika é menos benigna no período pré-natal e pode levar a graves anormalidades fetais (denominadas como síndrome congênita de Zika) em cerca de 1-13% das gestantes infectadas durante o primeiro trimestre. A infecção materna precoce durante a gravidez tem sido associada à morte fetal, aborto espontâneo, restrição do crescimento fetal, anormalidades do SNC fetal (microcefalia particularmente grave) e anormalidades oculares (MEHRJARDI; SHOBEIRIAN, 2017).

O prognóstico fetal depende em grande parte do momento da infecção, uma vez que a placenta no início da gravidez apresenta propriedades diferentes em relação ao final da gravidez. O vírus teoricamente teria um acesso mais difícil ao feto no final da gravidez, porque deveria passar pelas camadas trofoblásticas, membranas coriônicas e amnióticas e, provavelmente, o líquido amniótico para atingir o feto (MEHRJARDI; SHOBEIRIAN, 2017).

Também foi sugerida a transmissão do vírus pela saliva por ter sido detectado as partículas de vírus Zika na saliva. Em comparação com o sangue, a capacidade de detectar partículas de vírus Zika através da RT-PCR na saliva foi maior (CALVET *et al.*, 2018).

No estudo de Barzon *et al.*, 2016, o vírus Zika foi detectado na saliva em uma pessoa que passou duas semanas na República Dominicana em janeiro de 2016 e foi internado em um hospital em Veneza, na Itália, com sintomas compatíveis com a infecção por vírus Zika. Os espécimes demonstraram a persistência do RNA do vírus Zika na saliva e na urina por até 29 dias após o início do sintoma, enquanto o RNA viral foi detectado no plasma até o dia 10 após o início dos sintomas.

A apresentação clínica da infecção por vírus Zika é difícil de constatar, uma vez que a sintomatologia é frequentemente semelhante à das infecções por

vírus da Dengue e Chikungunya (HEUKELBACH *et al.*, 2016). Estima-se que somente 18% das infecções resultem em manifestações clínicas sendo, portanto, mais frequente a infecção assintomática (SOUZA, 2016).

A manifestação clínica em casos sintomáticos tende a aparecer após um período de incubação de 3 a 12 dias, caracterizada por febre, erupções cutâneas, mialgia, artralgia, conjuntivite, perturbações gastrointestinais e dores de cabeça (SHARMA; LAL, 2017). Muitas vezes é confundida com outras Infecções arbovirais como dengue ou Chikungunya. Os sintomas geralmente desaparecem espontaneamente após 3-7 dias, mas a artralgia pode persistir por até um mês (SAIZ *et al.*, 2016). Nas gestantes a apresentação clínica da infecção por vírus Zika apresenta como sinais mais frequentes uma erupção macular ou maculopapular, prurido, artralgia, hiperemia conjuntival (BRASIL *et al.*, 2016).

A taxa de sucesso para a confirmação laboratorial em infecções virais está diretamente associada à seleção da amostra, ao tempo e ao teste de diagnóstico solicitado. Durante a fase aguda, as amostras de sangue e urina seriam os fluidos corporais preferidos para detectar o RNA do vírus Zika. As amostras de urina são a segunda escolha de fluido corporal, onde o RNA pode ser melhor detectado a partir do quarto dia até 3 semanas após o início dos sintomas, expandindo a possibilidade de detecção de vírus após o período de viremia. Em relação aos anticorpos do vírus Zika, a IgM sérica começa a ser detectada no final da primeira semana após o início dos sintomas e parece ser seguida rapidamente por anticorpos neutralizantes, principalmente IgG (VASCONCELOS *et al.*, 2018).

Geralmente, os testes usados no diagnóstico da infecção por vírus Zika são chamados de testes de ácido nucleico (NAT) e podem ser realizados por amplificação quantitativa ou convencional de reação em cadeia da polimerase (PCR), precedida de transcrição reversa (RT), uma vez que o genoma de vírus Zika é uma cadeia de RNA (VASCONCELOS *et al.*, 2018).

A detecção da infecção por vírus Zika normalmente é realizada por RT-PCR de RNA isolado de amostras de sangue do paciente coletadas menos de 5 dias após o início dos sintomas que corresponde ao período de viremia em pacientes com vírus Zika. Os métodos de RT-PCR para a detecção e identificação rápida de flavivírus, incluindo o vírus Zika, foram estabelecidos já em 1994. A reação em cadeia da polimerase de transcrição reversa (rRT-PCR) oferece um rápido e

quantitativo método para detectar e avaliar a presença de vírus Zika no sangue e em outros fluidos corporais (CHANG *et al.*, 2016).

Os ensaios quantitativos de RT-PCR (RT-qPCR) que utilizem sondas fluorescentes serão preferencialmente usados em testes de diagnóstico, pois melhoram a especificidade e a informação da carga viral. Inicialmente, o RNA deve ser extraído de diferentes fluidos corporais do paciente e subsequentemente incluído em uma mistura de reação específica a ser detectada. Os ensaios de RT-qPCR não só permite a detecção altamente específica, mas também são sensíveis a presença de vírus Zika em amostras de células infectadas (VASCONCELOS *et al.*, 2018).

Atualmente, é recomendado que o teste de RT-PCR seja feito dentro dos primeiros 6 dias do início da doença. Também se acredita que nas fases iniciais da doença, o vírus está presente em concentrações mais altas na saliva, no entanto, essa presença pode ser mais persistente na urina, assim, o teste deve ser feito a partir de um destes dois espécimes (CHANG *et al.*, 2016).

O diagnóstico da infecção também pode ser realizado a partir da realização do Ensaio Imunoenzimático Ligado a Enzimas (ELISA). No entanto, também é difícil para casos suspeitos de vírus Zika, uma vez que os anticorpos IgM neutralizantes são reativos entre os flavivírus especialmente com sorotipos do vírus da Dengue (DENV), o que pode levar a resultados falsos de ELISA (HEUKELBACH *et al.*, 2016).

Os ensaios imunológicos ou de anticorpos ampliam a janela de diagnóstico para confirmar a infecção por vírus Zika mesmo após a completa eliminação do vírus do hospedeiro. Os ensaios de imunoabsorção enzimática (ELISA) são amplamente utilizados em laboratórios de rotina para detectar, quantificar e diferenciar os anticorpos de fase aguda (IgM) e convalescente (IgG). Além dos testes de ELISA, testes de neutralização viral e imunofluorescente também são realizados para detectar anticorpos. O primeiro é usado para detectar e diferenciar IgM ou IgG e o último para demonstrar imunocompetência do hospedeiro contra o agente etiológico infeccioso (VASCONCELOS *et al.*, 2018). Podem ser obtidos títulos IgG e IgM para o vírus Zika. Os resultados falsos positivos são mais elevados nos pacientes que vivem em países em que os flavivírus, como o vírus da dengue, são predominantes, indicando exposição a um flavivírus (CHANG *et al.*, 2016).

4.3 Definições de Caso

Um caso suspeito é definido quando se tem pacientes que apresentem exantema maculopapular pruriginoso acompanhado de dois ou mais dos seguintes sinais: febre, hiperemia conjuntival sem secreção e prurido, poliartralgia, edema periarticular (SOUZA, 2016). Já o caso confirmado acontece quando um caso suspeito com um dos seguintes testes positivos/reagentes específicos para diagnóstico de Zika: isolamento viral, detecção de RNA viral por reação de transcriptase reversa (RT-PCR), sorologia IgM (SOUZA, 2016).

O caso descartado ocorre a partir da presença de um ou mais dos seguintes critérios: sorologia IgM não reagente, desde que a amostra tenha sido coletada em tempo oportuno, acondicionada e transportada adequadamente; ter diagnóstico de outra enfermidade; seja um caso suspeito com exame laboratorial negativo (RT-PCR) ou sem exame laboratorial, cuja investigação clínica e epidemiológica seja compatível com outras doenças (SOUZA, 2016).

4.4 Microcefalia

A microcefalia é caracterizada por um perímetro cefálico (PC) inferior ao esperado para a idade e sexo e, dependendo de sua etiologia, pode ser associada a malformações estruturais do cérebro ou ser secundária a diversas causas (BRASIL, 2016 (a)).

A microcefalia pode ser classificada conforme seu tempo de início (BRASIL, 2016 (a)):

a) Microcefalia congênita: está presente ao nascimento e é às vezes chamada de “microcefalia primária”; no entanto, como este termo se refere a um fenótipo particular de microcefalia, deve-se usar preferencialmente “microcefalia congênita”.

b) Microcefalia pós-natal: refere-se à falha de crescimento normal do perímetro cefálico após o nascimento, ou seja, o cérebro é normal ao nascimento; por isso é também chamada de “microcefalia secundária”.

A Organização Mundial da Saúde (OMS), caracteriza a microcefalia pela medida do crânio realizada, pelo menos, 24 horas após o nascimento e dentro da primeira semana de vida (até 6 dias e 23 horas), por meio de técnica e

equipamentos padronizados, em que o Perímetro Cefálico (PC) apresente medida menor que menos dois (-2) desvios-padrões abaixo da média específica para o sexo e idade gestacional. Além disso, a OMS considera que a medida menor que menos três (-3) desvios-padrões é definida como microcefalia grave (BRASIL, 2015 (b)).

Essa condição clínica aponta um sinal de destruição ou déficit do crescimento cerebral, e pode ser classificada como primária (de origem genética, cromossômica ou ambiental, incluindo infecções) ou secundária, quando é consequente de evento danoso que atingiu o cérebro em crescimento, no fim da gestação ou no período peri e pós-natal (EICKMANN *et al.*, 2016).

As sequelas da microcefalia dependem de sua etiologia e da idade em que ocorreu o evento, conseqüentemente, quanto mais precoce a afecção, mais graves serão as anomalias do sistema nervoso central (EICKMANN *et al.*, 2016).

Dois tipos de microcefalia são conhecidos. A primeira ocorre quando o cérebro não consegue crescer até o seu tamanho adequado durante a gravidez em torno de 32 semanas do período de gestação, e é causado por uma diminuição gradual na produção de neurônios. A outra refere-se a um tamanho normal do cérebro ao nascimento, mas a incapacidade de crescer posteriormente devido à perda de conexões dendríticas (FAIZAN *et al.*, 2016).

A microcefalia induzida por vírus Zika é iniciada no primeiro trimestre da gravidez devido à sua transmissão vertical para o feto. Este vírus tem como alvo as células progenitoras neurais (NPCs) que afetam a expressão de genes, a neurogênese, a diferenciação de neurônios em desenvolvimento ocasionando apoptose e levando a várias anomalias neurológicas, incluindo a microcefalia (FAIZAN *et al.*, 2016).

4.5 Síndrome congênita pelo vírus Zika

O vírus Zika é capaz de atravessar a barreira placentária. Um crescente número de evidências sugere que o vírus Zika causa morte celular em neurônios *in vitro*, anomalias cerebrais e microcefalia, resultando no que foi chamado de síndrome congênita do vírus Zika. Atrofia cortical e subcortical, calcificações cerebrais, ventriculomegalia, anomalias no cerebelo e migração neuronal anormal também foram descritas. Os principais sinais e sintomas relatados em recém-nascidos infectados pelo vírus Zika durante a gestação incluem anormalidades no

exame neurológico, disfagia, microcefalia e um fenótipo caracterizado como seqüência de interrupção do cérebro fetal (SILVA *et al.*, 2016).

A infecção causada por vírus Zika durante a gravidez ocasiona danos cerebrais no feto, principalmente caracterizadas pela diminuição do desenvolvimento cortical e atrofia. Esta atrofia cerebral pode ser atribuída à interferência na formação e migração neuronal durante a embriogênese cerebral, descrita para outras infecções congênitas também associadas com malformações de desenvolvimento cortical (especialmente toxoplasmose, rubéola, citomegalovírus, complexo do vírus do herpes simplex). As alterações do corpo caloso podem estar associadas a um número diminuído de células neuronais e/ou à interferência do vírus no processo de migração neuronal (MELO *et al.*, 2016 (a)).

Evidências consideráveis indicam que o vírus Zika pode ser transmitido da mãe para o feto durante a gravidez. Foi identificado o RNA do vírus Zika no líquido amniótico de mães cujos fetos tinham anormalidades cerebrais detectadas por ultrassonografia. E antígeno viral e RNA foram identificados no tecido cerebral e placentas de crianças que nasceram com microcefalia e morreram logo após o nascimento, assim como em tecidos fetais de abortos espontâneos (PETERSEN *et al.*, 2016).

A presença de vírus Zika no fluido amniótico durante a gestação indica que o fluido amniótico é fundamental para os diagnósticos pré-natais. O achado de seqüências de vírus Zika na placenta e sangue do cordão umbilical em alguns recém-nascidos fornece evidência complementar da transmissão vertical do vírus durante a gravidez (MELO *et al.*, 2016 (a)).

A microcefalia não é o único resultado no feto causado pela infecção de gestantes pelo vírus Zika, mas uma consequência de várias lesões cerebrais. Exames de imagem mostraram calcificação difusa no parênquima subcortical e áreas talâmicas, ventriculomegalia, lisencefalia e paquigiria (MELO *et al.*, 2016 (a)).

As alterações clínicas em recém-nascidos relacionadas à infecção pelo vírus Zika foram divididas em componentes estruturais e funcionais. Os componentes estruturais incluem a morfologia craniana com a presença de microcefalia grave (perímetro cefálico (PC) menor que menos três (-3) desvios-padrões) acompanhada de alterações como sobreposição de suturas cranianas, osso occipital proeminente e pele redundante do couro cabeludo, além de comprometimento neurológico grave com presença de anomalias cerebrais

evidenciadas por calcificações intracranianas relacionadas à morte celular seja por necrose, apoptose ou pelas duas, também apresenta anomalias oculares, em especial, microftalmia e coloboma e, em muitos casos, acompanhado de contraturas congênicas que envolvem uma ou múltiplas articulações em fetos e lactentes com infecção congênita suspeita ou confirmada laboratorialmente por vírus Zika, o quadro clínico varia entre os bebês afetados em relação ao tipo da contratura (proximal ou distal), ao membro afetado, possivelmente repercutindo variações dos danos neurológicos (MOORE *et al.*, 2016).

Os componentes funcionais estão apenas relacionados ao comprometimento neurológico resultando em sequelas motoras e cognitivas que dificultam ou impedem o desenvolvimento desses recém-nascidos (MOORE *et al.*, 2016).

À medida que os lactentes que tiveram infecção pelo vírus Zika crescem, começam a surgir sintomas neurológicos, geralmente do segundo ao terceiro mês em diante, como síndrome piramidal/ extrapiramidal, convulsões epiléticas e disfagia. O sintoma clínico mais comum observado foi a irritabilidade, caracterizada por hiperexcitabilidade (clônus após estimulação externa), choro irritável e impaciente e distúrbios do sono (SILVA *et al.*, 2016).

O conhecimento do mecanismo de ação do vírus Zika durante a infecção de gestantes poderia levar a identificação de métodos de detecção precoce e respostas terapêuticas a este novo agente teratogênico e melhorar a rapidez de atuação no caso de uma próxima epidemia viral (ADIBI *et al.*, 2016).

O mecanismo pelo qual o vírus Zika pode causar microcefalia fetal não é totalmente conhecido. E têm-se duas hipóteses para tentar explicar o possível mecanismo de atuação desse vírus sobre a formação fetal, na qual uma delas seria a hipótese de transferência direta, em que tem-se a possibilidade do vírus apresentar propriedades neurotrópicas e, através da placenta, estar diretamente acessando e danificando o cérebro em desenvolvimento. Esta hipótese implica a presença do vírus dentro do embrião nos primeiros estádios de desenvolvimento do córtex cerebral. As vias de entrada para o vírus seriam as secreções de glândula uterina, fuga através dos tampões trofoblásticos que bloqueiam o fluxo sanguíneo materno, ou difusão de concentrações virais pré-concepcionais nos sacos amniótico e vitelo à medida que se formam. O vírus Zika também apresenta a possibilidade de

ser transmitido através do sêmen, o que potencialmente aumentaria o acesso do vírus ao embrião inicial (ADIBI *et al.*, 2016).

A outra hipótese aceitável seria a mediação placentária, que constituiria um complemento alternativo e potencial à hipótese anterior de efeito viral direto em que a resposta placentária é a principal causa do defeito cerebral. O vírus provavelmente atua interrompendo a síntese molecular nas camadas externas da placenta. Esta alteração pode ocorrer antes de 10 semanas, quando a microcefalia primária ocorre. A interrupção dos sinais placentários para o cérebro em desenvolvimento pode causar ou contribuir para a microcefalia (ADIBI *et al.*, 2016).

5 METODOLOGIA

5.1 Desenho

Realizou-se uma revisão sistemática seguida de meta-análise de estudos observacionais. O manuscrito foi preparado de acordo com as diretrizes de meta-análises de estudos observacionais [MOOSE] (STROUP *et al.*, 2000).

Serão percorridas cinco etapas para operacionalização dessa revisão: 1- definição das questões norteadoras e hipóteses para a revisão; 2- busca e seleção dos estudos que irão compor a amostra (estratégia PICOS); 3- extração dos dados (tabulação das características dos estudos) dos estudos incluídos na revisão sistemática e na meta-análise; 4- avaliação do risco de viés; 5- análise dos dados (estimativa da medida sumarizada).

5.1.1 Definição das questões norteadoras e hipóteses para a revisão

As questões norteadoras da pesquisa foram: 1) Existe associação entre a infecção pelo vírus Zika em gestantes e a ocorrência de microcefalia em recém-nascidos? 2) Qual foi a qualidade e a força das evidências que associam esses eventos?

As nossas hipóteses são: 1) A incidência de microcefalia foi maior nos bebês cujas mães foram infectadas pelo vírus Zika durante a gestação, quando comparados aos bebês não expostos ao vírus. 2) As evidências indicam forte associação entre os eventos.

5.1.2 Busca e seleção dos estudos que irão compor a amostra

Foi utilizada a estratégia de busca PICOS (Population, Intervention, Comparison Group, Outcomes and Study Design) (METHLEY *et al.*, 2014; SAAIQ & ASHRAF, 2017).

A população (P) de interesse consistiu em mulheres grávidas e neonatos. Nesse estudo, a intervenção (I) foi substituída por exposição (E) por se tratar de um evento prejudicial à saúde, portanto, não passível de randomização. A infecção pelo vírus Zika no período gestacional foi considerada a exposição (E). O grupo controle

(C) consistiu de crianças que apresentaram o perímetro cefálico normal. O desfecho (outcome – O) foi à ocorrência da microcefalia nos recém-nascidos. Foram incluídos apenas estudos com desenho (S) observacional (coorte, caso-controle e transversal).

Para a busca foram utilizadas as seguintes bases de dados bibliográficos: Literatura Internacional em Ciências da Saúde - MEDLINE/PubMed, Latin American and Caribbean Health Literature (Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde - LILACS), Descritores de Ciências da Saúde (DeCS), Medical Subject Headings (MeSH) e Google acadêmico.

Foi realizado o cruzamento dos seguintes descritores de acordo com os vocabulários MeSH (Medical Subject Headings) e DeCS (Descritores de Ciências da Saúde). Para ampliar a pesquisa, os sinônimos foram identificados usando o Google e um dicionário de sinônimos. As seguintes palavras-chave em inglês foram usadas:

P

((((((((((((((((((Child) OR Children) OR Newborn) OR Newborns) OR Neonate) OR Neonates) OR ""Infant, Newborn"")) OR Infant) OR ""Infants, Newborn"")) OR ""Newborn Infant"")) OR ""Newborn Infants"")) OR Minors) OR ""Child Development"")) OR ""Developmental Disabilities"")) OR ""Child Health"")) OR ""Disabled Children"")) OR Kid) OR Kids" (((((((((((""Women, Pregnant"")) OR ""Pregnant Woman"")) OR ""Woman, Pregnant"")) OR ""Pregnant Women"")) OR ""Pregnancy Complications"")) OR Pregnancy) OR Pregnant) OR ""Pregnancy Complications, Infectious"")) OR ""Pregnancy Outcome"")) OR ""Pregnancy, High-Risk""))

I

((((((((((""Virus, Zika"")) OR ""Zika Virus"")) OR ""Infection, Zika Virus"")) OR ""Virus Infection, Zika"")) OR ""Zika Fever"")) OR ""Fever, Zika"")) OR ""Zika Virus Disease"")) OR ""Zika Virus Infection"")) OR ""Zikavirus Infection""))

C

((((Normocephalic) OR Normocephaly) OR ""Normal head circumference"")) OR ""Normal Cephalic perimeter growth""))

O

((((((((((Microcephaly) OR Microcephalies) OR Microlissencephaly) OR Microlissencephalies) OR ""Severe Congenital Microcephaly"")) OR ""Congenital Microcephalies, Severe"")) OR ""Congenital Microcephaly, Severe"")) OR ""Microcephalies, Severe Congenital"")) OR ""Microcephaly, Severe Congenital"")) OR ""Severe Congenital Microcephalies""))

Para garantir a reprodutibilidade, as buscas foram documentadas em detalhes. A busca foi inicialmente realizada em julho de 2017 e atualizada em dezembro de 2017 e em março de 2018. Foram incluídos os estudos identificados com data de publicação até 31 de dezembro de 2017. Não foi feita restrição quanto à data inicial, nem quanto a idioma de publicação.

Todos os estudos identificados nessa busca tiveram título e resumo lidos a fim de realizar uma primeira seleção, aplicando-se os critérios de inclusão e exclusão. Os trabalhos selecionados com base no título e resumo foram lidos na íntegra e novamente os critérios de seleção da amostra foram aplicados. As pesquisas nas bases eletrônicas foram complementadas por buscas nas citações (referências) dos trabalhos identificados, nas bases de indexação de Teses, Dissertações e Monografias, minimizando o viés de seleção.

Foram incluídos todos os estudos que investigaram a relação entre a infecção por vírus Zika durante a gestação e o desenvolvimento de microcefalia em recém-nascidos, cujo desenho tenha sido analítico observacional (coorte, caso-controle ou transversal). Não foram incluídas revisões de literatura, relatos de casos. Somente foram incluídos na meta-análise os estudos que apresentassem os dados necessários para a estimativa das medidas de associação: *Relative Risk* (RR), *Prevalence Ratio* (PR) ou *Odds Ratio* (OR).

5.1.3 Extração dos dados (tabulação das características dos estudos)

Para a extração dos dados foi utilizado um formulário para tabulação das características dos estudos (Apêndice A), contendo os seguintes aspectos: informações sobre autor(es); ano de publicação; país do estudo; desenho e tamanho da amostra; faixa de idade da amostra; desenho do estudo; critério(s) de definição da exposição e do desfecho; tipo de medida de associação calculada; variáveis

utilizadas no ajuste (especialmente outras infecções, como toxoplasmose, rubéola, herpes, sífilis, citomegalovírus e HIV; além de exposição a substâncias químicas; e a ocorrência de anomalias genéticas, tais como a síndrome de Down); e valor da medida de associação. Para os estudos incluídos na meta-análise foram ainda extraídas informações sobre a quantidade de indivíduos: a) expostos e doentes, b) expostos e não doentes, c) não expostos e doentes, e d) não expostos e não doentes. Para reduzir erros nesse processo, a extração dos dados foi feita em regime duplo-cego e as divergências foram corrigidas pelo método do consenso.

5.1.4 Avaliação do risco de viés

O risco de viés para cada estudo foi avaliado através de um instrumento de avaliação da qualidade dos estudos específicos aos estudos observacionais (Anexo A). O instrumento é composto por 14 itens. Para cada um dos itens, as opções de resposta foram: 'sim' (verde), 'não' (vermelho) e 'não pode determinar, não aplicável ou não relatado' (amarelo). Estudos com uma resposta "sim" aos itens 7-11 e 14 (considerados os mais importantes), e aqueles com respostas adequadas a pelo menos 10 dos 14 itens, foram considerados com menor risco de viés.

5.1.5 Análise dos dados (estimativa da medida sumarizada)

Foi realizada meta-análise dos dados obtidos. Os eventos de ocorrência de microcefalia em crianças expostas e não expostas foram registrados para calcular as medidas de associação. Riscos Relativos (RR), Diferenças de Risco (DR) e seus respectivos intervalos de confiança de 95% (IC95%) foram estimados usando o método de efeitos aleatórios Mantel-Haenszel. Todas as análises foram realizadas usando o Review Manager, versão 5.3.5 (The Cochrane Collaboration, Copenhagen, 2014). As heterogeneidades clínicas e metodológicas foram avaliadas, levando em consideração as disparidades existentes. A heterogeneidade estatística foi avaliada com base na estimativa do valor de P do teste Q de Cochran e no índice de inconsistência (I^2). *Forest plots* (gráfico em floresta) e *funnel plots* (gráfico em funil) também foram avaliados. A heterogeneidade estatística foi observada se $P < 0,1$ para o teste Q, $I^2 \geq 50\%$, o IC95% não se sobrepuser no gráfico em floresta e se

houver assimetria nas medidas dos estudos traçados no gráfico em funil. Para reduzir a heterogeneidade foram feitas análises de subgrupo, estimando o efeito entre estudos com maior tamanho amostral *versus* estudos com menor tamanho.

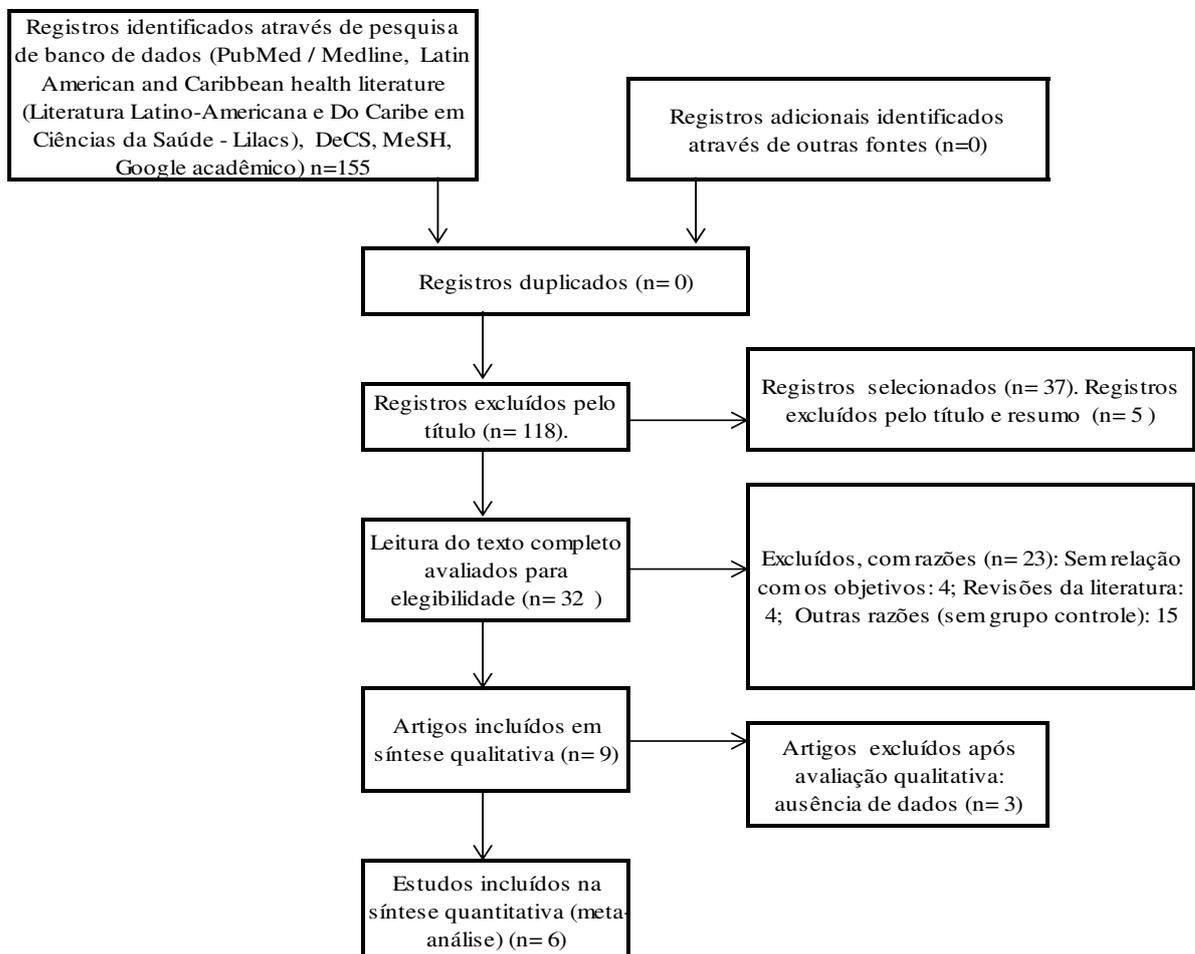
5.2 Aspectos éticos

Por tratar-se de uma Revisão Sistemática da Literatura e dados disponíveis em banco de dados secundários, não se faz necessário o encaminhamento do projeto para a apreciação do Comitê de Ética em Pesquisa (CEP), em consonância com a Resolução do Conselho Nacional de Saúde (CNS) 466/2012.

6 RESULTADOS

Um total de 155 publicações foram identificadas através dos bancos de dados eletrônicos (PubMed/Medline, Latin American and Caribbean health literature – Lilacs, DeCS, MeSH e Google acadêmico). Não foram identificados registros adicionais através de outras fontes e não foram encontrados artigos duplicados. Foram excluídos 118 registros pela leitura do título por não se tratar especificamente da pergunta de investigação, permanecendo, portanto 37 registros. Cinco desses registros foram excluídos pelo título e resumo, sendo realizada a leitura do texto completo e avaliação para elegibilidade em 32 registros. Depois disso, 23 registros foram excluídos por não apresentarem relação com os objetivos, por se tratar de revisão de literatura e não apresentar grupo controle. Apenas 9 artigos foram selecionados para síntese qualitativa, destes, apenas 6 estudos dispunham de dados necessários para a análise quantitativa (meta-análise) (ver Figura 1).

Figura 1. Fluxograma dos trabalhos encontrados.



Dos 6 estudos selecionados, quatro são do Brasil (Jaenisch *et al.*, 2017; Araújo *et al.*, 2016; França *et al.*, 2016; Brasil *et al.*, 2016) e dois são dos Estados Unidos da América (Reynolds *et al.*, 2017; Adhikari *et al.*, 2017). O tamanho da amostra variou de 94 díades (Araújo *et al.*, 2016) a 1501 díades (França *et al.*, 2016) e um estudo não determinou o tamanho da amostra (Jaenisch *et al.*, 2017).

Em todos os estudos selecionados (Brasil *et al.*, 2016; Reynolds *et al.*, 2017; Adhikari *et al.*, 2017; Araújo *et al.*, 2016; França *et al.*, 2016; Jaenisch *et al.*, 2017) os autores definiram a exposição como infecção por vírus Zika em mulheres confirmada por PCR.

O desfecho foi definido no estudo de Reynolds *et al.*, 2017, como anormalidades cerebrais e/ou microcefalia nos fetos. Jaenisch *et al.*, 2017, definiram como circunferência da cabeça < 32 cm em bebês a termo ou maior que 2 desvios-padrão (dp) abaixo da média para bebês pré-termo. Para Adhikari *et al.*, 2017, microcefalia foi classificada como circunferência da cabeça < 3 percentil para a idade gestacional (IG); no estudo de Araújo *et al.*, 2016, como circunferência da cabeça < 2 dp abaixo da média para o sexo e IG da curva de Fenton. França *et al.*, 2016, definiram microcefalia como 2 dp abaixo da média para o sexo e IG, segundo a curva InterGrowth e no estudo de Brasil *et al.*, 2016, como imagem de ultrassonografia fetal indicando 2 dp abaixo da média esperada para a IG ou abaixo do percentil 3 (Tabela 1).

Dos 14 itens utilizados para avaliar o risco de viés, pelo menos 10 itens estavam adequadamente presentes em 2 estudos (Araújo *et al.*, 2016; França *et al.*, 2016) e estes foram considerados com menor risco de viés e apresentaram classificação geral de qualidade como muito bom. Um estudo (Brasil *et al.*, 2016) apresentou 8 itens adequados e três estudos (Reynolds *et al.*, 2017; Jaenisch *et al.*, 2017; Adhikari *et al.*, 2017) apresentaram 7 itens adequados e, portanto, obtiveram classificação geral de qualidade como bom (Quadro 1).

As principais limitações metodológicas dos estudos estavam relacionadas com a ausência de aferição de diferentes níveis de exposição (item 8); exposição não avaliada mais de uma vez ao longo do tempo (item 10) e ausência de ajuste para variáveis de confusão (item 14).

Tabela 1. Descrição das características dos estudos incluídos.

Autor/ano	País	Cenário	Período	Desenho do estudo	Tamanho amostral	Exposição	Desfecho
Reynolds et al., 2017	Estados Unidos (todos os 50 estados)	Registro de Gravidez com infecção por vírus Zika em todos os estados do EUA	15/Jan a 27/Dez/2016	Coorte retrospectiva de casos suspeitos	1247 díades	Infecção por vírus Zika em mulheres confirmada por PCR. E o grupo controle foram casos com possível infecção por vírus Zika com evidências laboratoriais para flavivírus	Anormalidades cerebrais e/ou Microcefalia nos fetos. Não foi relatado o critério de definição de Microcefalia
Jaenisch et al., 2017	Brasil (todo o território nacional)	Casos notificados ao MS e dados populacionais de nascidos vivos	8/Nov/2015 a 15/Out/2016	Transversal	Não diz	Infecção por vírus Zika no período gestacional. Os casos de vírus Zika foram estimados para a população em 10 ou 50% (somente estimativa)	Ocorrência de Microcefalia (circunferência de cabeça <32cm em bebês a termo ou maior que 2 dp abaixo da média para bebês pré-termo). Curvas WHO InterGrowth
Adhikari et al., 2017	Estados Unidos (Parkland, Dallas county)	Hospital	14/Mar a 01/Out/2016	Prospectivo-observacional - Coorte	547 díades, porém após remoção de não resposta, a amostra final foi de 334 díades	Infecção por vírus Zika em mulheres confirmada por PCR.	Microcefalia (circunferência da cabeça < 3 percentil para a IG (Olsen et al., 2010)
Araújo et al., 2016	Brasil (Recife)	Hospital	15/Jan a 02/Mai/2016	Caso controle	94 díades	Infecção por vírus Zika em mulheres confirmada por PCR	Microcefalia (circunferência da cabeça < 2 dp da média para o sexo e IG da curva de Fenton (Fenton et al., 2013)
França et al., 2016	Brasil (NE)	Registro de casos suspeitos de infecção por ZKV, reportados ao MS	19/Nov a 27/Fev/2015	Coorte retrospectiva	1501 díades	Infecção por vírus Zika em mulheres confirmada por PCR	Microcefalia (2 dp abaixo da média para o sexo e IG, segundo a curva InterGrowth)
Brasil et al., 2016	Brasil (Rio de Janeiro)	Mulheres atendidas na clínica médica do Instituto Oswaldo Cruz	Set/2015 e Mai/2016	Coorte prospectiva	345 mulheres	Infecção por vírus Zika no período gestacional, confirmado por PCR	Microcefalia (imagem ultrassonografia fetal 2 dp abaixo da média esperada para a IG ou abaixo do percentil 3)

Fonte: Desenvolvido pelo autor.

Quadro 1. Análise da qualidade metodológica do estudo e risco de viés.

Autor/ Ano	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	Nº de itens adequados	Classificação Geral de Qualidade
REYNOLDS <i>et al.</i> , 2017	S	S	S	S	NA	S	S	N	N	N	S	NI	NI	N	7	Bom
JAENISCH <i>et al.</i> , 2017	S	S	S	S	NA	N	S	N	N	N	S	S	NA	N	7	Bom
ADHIKARI <i>et al.</i> , 2017	S	S	S	S	N	S	S	N	S	N	N	NI	N	N	7	Bom
ARAÚJO <i>et al.</i> , 2016	S	S	S	S	S	N	S	N	S	N	S	NI	S	S	10	Muito bom
FRANÇA <i>et al.</i> , 2016	S	S	S	S	NA	S	S	S	S	N	S	NI	S	N	10	Muito bom
BRASIL <i>et al.</i> , 2016	S	S	S	S	N	S	S	N	S	N	S	NI	N	N	8	Bom

S=Sim. N=Não. NA=Não se aplica. NI=Não informado

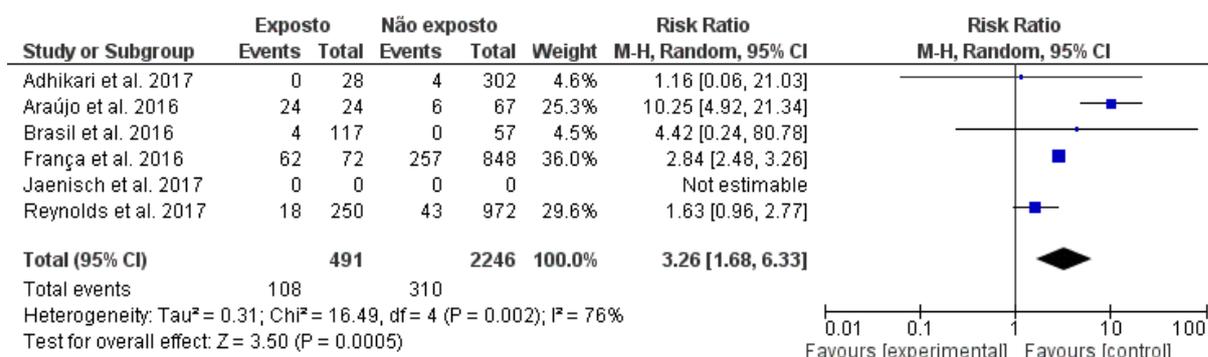
Fonte: Source: Quality Assessment Tool – Cohort studies. Available at: <https://www.nhlbi.nih.gov/health-pro/guidelines/in-develop/cardiovascular-risk-reduction/tools/cohort>.

1. A questão da pesquisa ou objetivo neste artigo foi claramente indicado?
2. A população do estudo foi claramente especificada e definida? A população de coorte é livre dos resultados de interesse no momento em que foram recrutados?
3. A taxa de participação de pessoas elegíveis foi de pelo menos 50%?
4. Todos os sujeitos foram selecionados ou recrutados das mesmas populações ou similares (incluindo o mesmo período de tempo)? Os critérios de inclusão e exclusão para estarem no estudo pré-especificados e aplicados uniformemente a todos os participantes?
5. Uma justificativa de tamanho de amostra, descrição de potência ou estimativas de variação e efeito foram fornecidas?
6. Para as análises neste artigo, a exposição do interesse foi medida antes do resultado medido?
7. O período foi suficiente para que se pudesse razoavelmente esperar uma associação entre exposição e resultado se existisse?
8. Para a exposição que pode variar em quantidade ou nível, o estudo examinou diferentes níveis de exposição como relacionados ao resultado (por exemplo, categorias de exposição ou exposição medida como variável contínua)? (Tendências ou dose-resposta)
9. As medidas de exposição foram claramente definidas, válidas, confiáveis e implementadas de forma consistente em todos os participantes do estudo?
10. A exposição foi avaliada mais de uma vez ao longo do tempo?
11. As medidas de resultado foram claramente definidas, válidas, confiáveis e implementadas de forma consistente em todos os participantes do estudo?
12. Os avaliadores de resultados foram cegados ao status de exposição dos participantes?
13. A perda do seguimento após a linha de base foi de 20% ou menos?
14. As principais variáveis de confusão foram medidas e ajustadas estatisticamente por seu impacto na relação entre exposição (s) e resultado (s)?

Encontrou-se grande heterogeneidade estatística entre os estudos ($I^2 > 50\%$, $P < 0,1$), portanto, foram realizadas análises de subgrupos a partir do tamanho amostral dos estudos selecionados para a meta-análise.

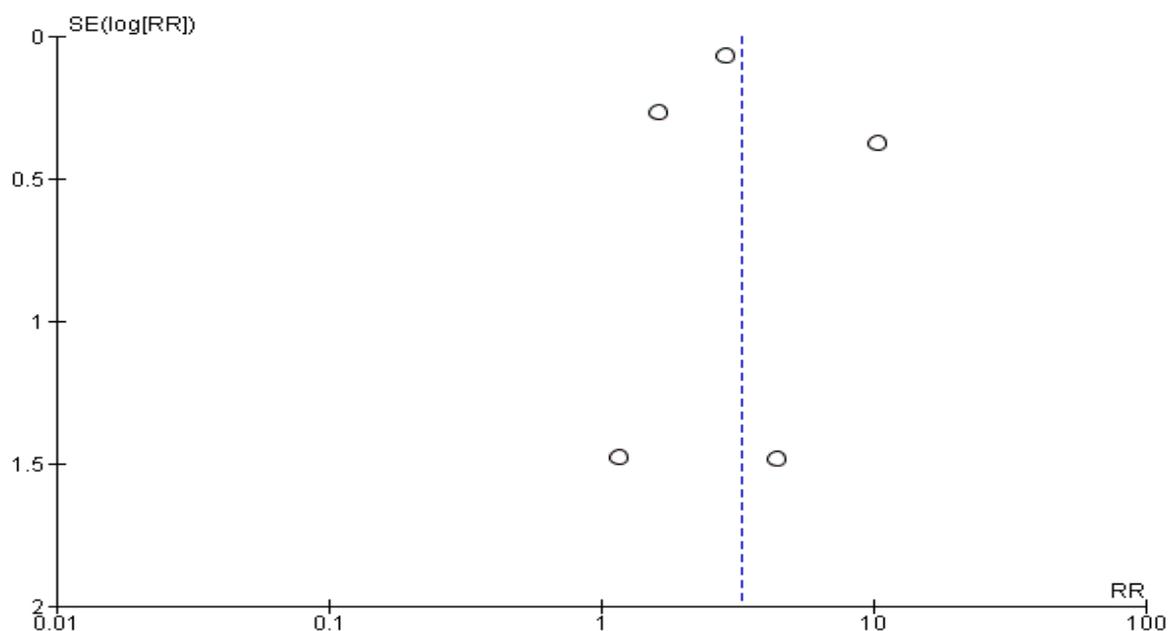
Em 2 estudos [Araújo *et al.*, 2016 (RR: 10.25; 95% IC: 4.92-21.34) e França *et al.*, 2016 (RR: 2.84; 95% IC: 2.48-3.26)] foram evidenciadas uma associação de risco estatisticamente significativa na ocorrência de microcefalia em recém-nascidos de gestantes infectadas pelo vírus Zika. Enquanto os estudos de Adhikari *et al.*, 2017, Brasil *et al.*, 2016, Jaenish *et al.*, 2017 e Reynolds *et al.*, 2017 não encontraram associação estatisticamente significativa entre os eventos. A meta-análise foi realizada com um modelo de efeito randômico. Em que o resultado da meta-análise mostrou que a exposição à infecção por vírus Zika durante o período gestacional está associada a um risco na ocorrência de microcefalia fetal (Figura 2).

Figura 2. Meta-análise da associação entre infecção pelo vírus Zika na gestação e microcefalia em bebês.



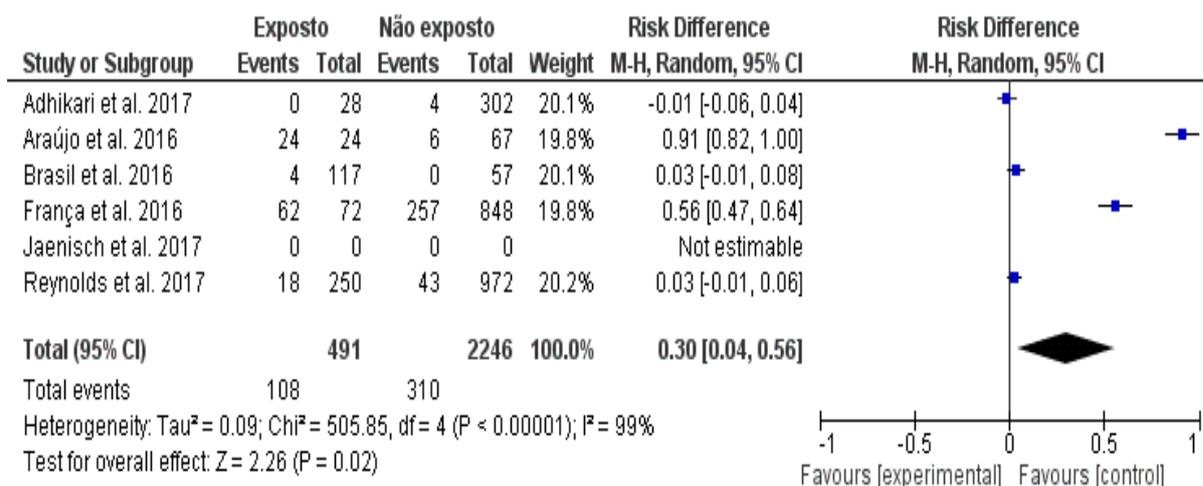
O *Funnel plot* (gráfico de funil) mostrou uma assimetria entre a distribuição dos estudos no gráfico, em que os pontos localizados no topo do gráfico representam os estudos com maior tamanho amostral e os pontos localizados na parte inferior do gráfico referem-se aos estudos com menor tamanho amostral. Essa assimetria identificada pode estar relacionada à presença de heterogeneidade, sugerindo um possível viés de publicação que favorece estudos com resultados significativos (Figura 3).

Figura 3. *Funnel plot* para análise de heterogeneidade entre os estudos.



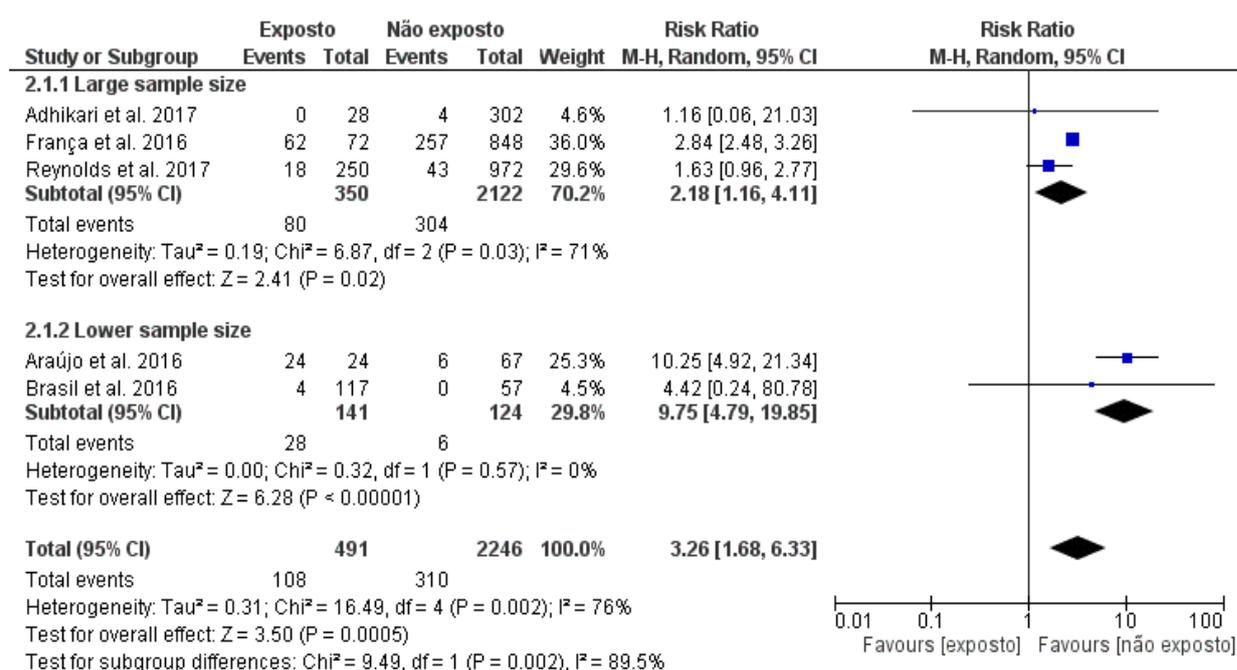
A diferença de risco corresponde à diferença de ocorrência de microcefalia fetal entre os indivíduos expostos e os não expostos à infecção pelo vírus Zika. O resultado da meta-análise mostrou que existe uma diferença estatisticamente significativa com relação a ocorrência de microcefalia fetal nos indivíduos expostos ao vírus Zika, no qual pode-se inferir que de cada 100 casos de microcefalia fetal, 30 casos poderiam ser evitados com a supressão da exposição ao vírus (DR=0,30; IC95%: 0,04-0,56) (Figura 4).

Figura 4. Meta-análise para a Diferença de Risco entre expostos e não expostos ao vírus Zika.



Para reduzir a heterogeneidade, foi realizada análise de subgrupo, segundo o tamanho da amostra dos estudos. Nos estudos com maior tamanho amostral (Adhikari *et al.*, 2017, França *et al.*, 2016 e Reynolds *et al.*, 2017), observou-se uma pequena diminuição da heterogeneidade ($I^2 = 71\%$) e o resultado da meta-análise mostrou manutenção da associação entre infecção por vírus Zika com microcefalia (RR: 2,18; IC95%: 1,16-4,11). Já na análise dos estudos com menor amostra (Araújo *et al.*, 2016 e Brasil *et al.*, 2016), houve expressiva diminuição da heterogeneidade ($I^2 = 0\%$), mantendo-se os resultados significativos da associação (RR=9,75; IC95%: 4,79-19,85) (Figura 5).

Figura 5. Análise de subgrupo.



7 DISCUSSÃO

A infecção por vírus Zika geralmente tem uma apresentação leve, no entanto, já foi demonstrada sua relação com as sequelas do sistema nervoso central, como microcefalia em recém-nascidos e outras alterações neurológicas fetais, denominada como a síndrome congênita do Zika.

Nesta meta-análise de estudos observacionais, investigamos as evidências disponíveis e avaliamos a relação entre a infecção por vírus Zika em gestantes e a ocorrência de microcefalia em recém-nascidos. A partir dos resultados da meta-análise, podemos inferir que a exposição ao vírus se configura como um fator de risco para a ocorrência de microcefalia fetal, demonstrando uma associação que era esperada. Certas explicações foram apresentadas para apoiar a plausibilidade da associação entre a infecção por vírus Zika no período gestacional e a ocorrência de microcefalia em recém-nascidos.

Para compreender o mecanismo de atuação do vírus Zika no organismo é necessário entender a interação entre o vírus e o hospedeiro. Como outros flavivirus, o vírus Zika infecta as células quando interage com os receptores da superfície celular e é então internalizado via endocitose (MERFELD *et al.*, 2017).

De acordo com o estudo de Wen *et al.*, (2018) o vírus Zika ganha entrada nas células hospedeiras através da interação da glicoproteína do envelope viral com os receptores da superfície celular (DC-SIGN, AXL, TYRO3 e TIM-1). Em que um desses receptores celular (AXL), configura como um receptor da tirosina quinase, mediador de processos desempenhando um papel importante. O receptor de membrana (TAM) atua como cofator para recrutar o vírus para o receptor AXL, resultando na internalização do vírus Zika através de endocitose. As vesículas contendo vírus Zika translocam-se então para endossomos e induzem a transcrição do receptor Toll-like 3 (TLR3), DDX58 e IFIH1, bem como vários genes estimulados por interferon, levando à supressão da resposta imune inata e subsequente infecção produtiva.

Receptores de membrana conhecidos como TAM (formados pelos receptores Tyro3, AXL e MertK) interagem com ligantes e se ligam à fosfatidilserina, um lipídio encontrado predominantemente nas superfícies de células apoptóticas e vírus envelopados. Acreditava-se que os RTKs (Receptores tirosina quinases) da TAM regulavam apenas a homeostase de tecidos, mas evidências adicionais

mostram que os receptores TAM também são encontrados na proliferação de células progenitoras no desenvolvimento de tecidos neurais (MERFELD *et al.*, 2017).

Uma das possíveis explicações para a maior suscetibilidade das células progenitoras neurais pode ser o fato de elas expressarem em maior quantidade os receptores de membrana (TAM) que facilitam a entrada do vírus Zika nas células humanas (CUGOLA *et al.*, 2016).

Observou-se ainda que, quanto maior a quantidade de vírus no meio, maior será a destruição celular. O que explicaria a ocorrência de malformações com diferentes graus de severidade entre os bebês que nasceram com microcefalia no Brasil (CUGOLA *et al.*, 2016).

Durante a gravidez a placenta atua como um importante mecanismo físico e imunológico que funciona como barreira contra a transmissão hematogênica do vírus da mãe para feto, constituindo a principal barreira materno-fetal, mediando estruturalmente e funcionalmente a comunicação entre os sistemas circulatórios materno e fetal. Em vez de servir apenas como uma barreira passiva, a placenta desenvolveu estratégias altamente eficazes para proteger o feto dos vírus com a atuação dos trofoblastos da placenta e componentes celulares do trato reprodutivo feminino, para proteger contra infecções fetais no útero (DELORME-AXFORD *et al.*, 2014).

O dano placentário da infecção pelo vírus Zika, como a placentite crônica, tem sido observado em tecidos placentários humanos de mães infectadas, em que os macrófagos placentários (conhecidos como células Hofbauer) e trofoblastos são as principais células-alvo da infecção por vírus Zika (WEN *et al.*, 2018).

Segundo o estudo de Jurado *et al.*, (2016) como as células trofoblásticas humanas primárias de placentas a termo apresentam resistência a uma infecção pelo vírus Zika, pelo menos nos primeiros momentos (até 72 horas), a ruptura da barreira materno-fetal é necessária para a transmissão vertical acontecer. Os meios potenciais pelos quais o vírus pode ser transmitido através da barreira materno-fetal são diversos e podem ocorrer ativamente (explorando um mecanismo normalmente usado para fornecer auxílio materno ao feto) ou acarretar um evento passivo (tensão superficial resultando em quebras no sincício).

Nas infecções congênitas, o mecanismo da infecção e o dano cerebral dependem do agente etiológico envolvido. Nos casos de infecção materna confirmada ou inconclusiva pelo vírus Zika, mediante provas laboratoriais ou quadro

clínico compatíveis poderá ser identificada as complicações neurológicas relacionadas à infecção transplacentária, tais como a microcefalia, calcificações cerebrais, distúrbios da migração neuronal, perda de tecido encefálico e dilatação do sistema ventricular.

De acordo com Hoen *et al.*, (2018) apesar dos defeitos congênitos serem observados como consequência de infecção pelo vírus Zika em qualquer trimestre da gravidez, o risco de defeitos neurológicos e de síndrome congênita do Zika foram maiores quando a infecção ocorreu no início da gravidez. Pois segundo Schuler-Faccini *et al.*, (2016) as infecções maternas pelo vírus Zika e a ocorrência de anomalias congênitas, especialmente, a microcefalia associada a danos cerebrais, são mais graves quando a infecção ocorre durante as primeiras 12 semanas de gestação, pois o feto encontra-se em processo de formação, ou seja, no período da embriogênese.

Portanto, qualquer infecção suspeita pelo vírus Zika deve ser acompanhada de perto, especialmente em gestantes, uma vez que vários estudos indicam que o vírus Zika prejudica o desenvolvimento do sistema nervoso central dos fetos.

A infecção do vírus Zika apresentou elevada magnitude no Brasil, deste modo, torna-se necessário a realização de investimentos voltados à melhoria das condições de vida da população brasileira, especialmente nas áreas urbanas, que devido à falta de infraestrutura em muitos ambientes, oferecem condições favoráveis de acesso à água beneficiando a reprodução do vetor da infecção do vírus Zika. O impacto da epidemia do vírus Zika é observado também na economia. Um estudo desenvolvido pelo Programa das Nações Unidas para o Desenvolvimento (Pnud), em parceria com a Cruz Vermelha Internacional, estimou que a epidemia do vírus Zika custou entre US\$ 7 bilhões e US\$ 18 bilhões à economia dos países da América Latina e do Caribe entre 2015 e 2017. O Brasil também arcou com a maior parcela desse custo (até US\$ 4,5 bilhões). Ainda estimou que o custo vitalício necessário para o atendimento e suporte a uma criança com microcefalia no Brasil foi calculado em US\$ 890 mil (GARCIA, 2018).

Nesta meta-análise, algumas limitações devem ser apontadas. Tentou-se minimizar o viés entre os estudos e obter a máxima homogeneidade possível, utilizando-se um critério de elegibilidade e de exclusão apropriados. Essa variação entre esses estudos ocorre devido as diferentes características dos estudos

incluídos (diferenças de faixa etária e tamanho da amostra) e não por causa da metodologia aplicada. As limitações incluem amostras mistas de mulheres infectadas em diferentes períodos da gestação, pois sabe-se que a infecção no primeiro trimestre está associada a um risco maior de anomalias congênitas.

Ainda assim, essa é a primeira meta-análise que conseguimos identificar sobre a associação entre infecção por vírus Zika e microcefalia em bebês. E as evidências suportam associação entre os eventos. No entanto, mais pesquisas são necessárias porque a qualidade dos estudos existentes é baixa, resultando no pequeno número de artigos selecionados para o estudo, e apesar do número considerável de publicações sobre a temática, a maioria consiste em descrição de série de casos, sem grupo de comparação.

8 CONCLUSÃO

As evidências existentes nos permitem concluir que o vírus Zika induz a microcefalia em humanos quando transmitido verticalmente da mãe para o feto. A qualidade das evidências apresentadas até o presente momento, neste estudo, é considerada boa.

REFERÊNCIAS

- ADHIKARI, E.H.; NELSON, D.B.; JOHNSON, K.A.; JACOBS, S.; ROGERS, V.L.; ROBERTS, S.W.; SEXTON, T.; MCINTIRE, D.D.; CASEY, B.M. Infant outcomes among women with Zika virus infection during pregnancy: results of a large prenatal Zika screening program. **American Journal of Obstetrics & Gynecology**, p. 216(3), março 2017. Disponível em: [https://www.ajog.org/article/S0002-9378\(17\)30125-4/pdf](https://www.ajog.org/article/S0002-9378(17)30125-4/pdf) Acesso em: 01/01/2018.
- ADIBI, J. J.; MARQUES, E. T. A. Jr.; CARTUS, A.; BEIGI, R. H. Teratogenic effects of the Zika virus and the role of the placenta. **Lancet**. Vol. 387, p. 1587; 90, April, 2016. Disponível em: [https://www.thelancet.com/pdfs/journals/lancet/PIIS0140-6736\(16\)00650-4.pdf](https://www.thelancet.com/pdfs/journals/lancet/PIIS0140-6736(16)00650-4.pdf) Acesso em 03/01/2018.
- ARAÚJO, T.V.; RODRIGUES, L. C.; XIMENES, R.A.A.; MIRANDA-FILHO, D. B.; MONTARROYOS, U.R.; MELO, A.P.; VALONGUEIRO, S.; ALBUQUERQUE, M.F.P.M.; SOUZA, W.V.; BRAGA, C.; FILHO, S.P.B.; CORDEIRO, M.T.; VAZQUEZ, E.; CRUZ, D.C.S.; HENRIQUES, C.M.P.; BEZERRA, L.C.A.; CASTANHA, P.M. S.; DHALIA, R.; MARQUES-JÚNIOR, E.T.A.; MARTELLI, C.M.T. Association between Zika virus infection and microcephaly in Brazil, January to May 2016: preliminary report of a case-control study. **Lancet Infectious Disease**, vol. 16, nº 12, p. 1356 – 1363, dezembro 2016. Disponível em: [https://www.thelancet.com/pdfs/journals/laninf/PIIS1473-3099\(16\)30318-8.pdf](https://www.thelancet.com/pdfs/journals/laninf/PIIS1473-3099(16)30318-8.pdf). Acesso em: 03/01/2018.
- ATKINSON, B.; HEARN, P.; AFROUGH, B.; LUMLEY, S.; CARTER, D.; AARONS, E. J.; SIMPSON, A. J.; BROOKS, T. J.; HEWSON, R. Detection of Zika Virus in Semen. **Emerging Infectious Diseases**, vol. 22, nº 5, maio 2016. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4861539/pdf/16-0107.pdf>. Acesso em: 09/03/2018.
- BARZON, L.; PACENTI, M.; BERTO, A.; SINIGAGLIA, A.; FRANCHIN, E.; LAVEZZO, E.; BRUGNARO, P.; PALÙ, G. Isolation of infectious Zika virus from saliva and prolonged viral RNA shedding in a traveller returning from the Dominican Republic to Italy, January 2016. **Euro Surveillance**, vol. 21, nº 10, p. 1-5, março 2016. Disponível em: <https://www.eurosurveillance.org/docserver/fulltext/eurosurveillance/21/10/eurosurv-21-301591.pdf?expires=1520862535&id=id&accname=guest&checksum=F0F58838773E83719C1CDC3620B27673>. Acesso em: 09/03/2018.
- BORCHARDT, R. A. Zika virus: A rapidly emerging infectious disease. **Journal of the American Academy of Physician Assistants**, vol. 29, nº 4, p.48–50, abril 2016. Disponível em: https://journals.lww.com/jaapa/Abstract/2016/04000/Zika_virus__A_rapidly_emerging_infectious_disease.9.aspx. Acesso em: 09/03/2018.
- BRASIL, P.; PEREIRA, J.P.J.R.; MOREIRA, M.E.; RIBEIRO, N.R.M.; DAMASCENO, L.; WAKIMOTO, M.; RABELLO, R.S.; VALDERRAMOS, S.G.; HALAI, U.A.; SALLES, T.S.; ZIN, A.A.; HOROVITZ, D.; DALTRO, P. BOECHAT, M.; RAJA, G.C.; CARVALHO, S.P.; PILOTTO, J.H.; MEDIALDEA-CARRERA, R.; COTRIM, C.D.; ABREU, C.L.M.; PONE, M.; MACHADO, S.A.; CALVET, G.A.; RODRIGUES, B.A.E.; NEVES, E.S.; NASSAR, C.P.R.; HASUE, R.H.; MARSCHIK, P.B.; EINSPIELER, C.; JANZEN, C.; CHERRY, J.D.; BISPO, D.E.; FILIPPIS, A.M.; NIELSEN-SAINES, K. Zika Virus Infection in Pregnant Women in Rio de Janeiro: preliminary report. **The New England Journal of Medicine**, vol. 375, nº 24, p. 2321-2334, março 2016. Disponível em: <https://www.arca.fiocruz.br/handle/icict/17780>. Acesso em: 09/03/2018.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Protocolo de atenção à saúde e resposta à ocorrência de microcefalia relacionada à infecção pelo vírus Zika**. Plano nacional de enfrentamento à microcefalia. Brasília: Ministério da Saúde, 2016 (a).

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. **Protocolo de vigilância e resposta à ocorrência de microcefalia e/ou alterações do sistema nervoso central (SNC)**. Brasília: Ministério da Saúde, 2016 (b).

BRASIL. Ministério da Saúde. **Protocolo de vigilância e resposta à ocorrência de microcefalia relacionada à infecção pelo vírus Zika**/ Ministério da Saúde, Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis – Brasília: Ministério da Saúde, 2015 (a)

BRASIL. Ministério da Saúde. **Protocolo de vigilância e resposta à ocorrência de microcefalia e/ou alterações do sistema nervoso central (SNC)** / Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. – Brasília: Ministério da Saúde, 2015 (b).

BRASIL. Ministério da Saúde. Boletim Epidemiológico: **Informe epidemiológico nº 07 – semana epidemiológica 52/2015 (27/12/2015 a 02/01/2016) dos monitoramentos dos casos de microcefalia no Brasil**, 2015 (c).

CALVET, G. A.; KARA, E. O.; GIOZZA, S. P.; BÔTTO-MENEZES, C. H. A.; GAILLARD, P. FRANCA, R. F. O.; LACERDA, M. V. G.; CASTILHO, M. C.; BRASIL, P.; SEQUEIRA, P. C.; MELLO, M. B.; BERMUDEZ, X. P. D.; MODJARRAD, K.; MEURANT, R.; LANDOULSI, S.; BENZAKEN, A. S.; FILIPPIS, A.M. B.; BROUTET, N. J. N. Study on the persistence of Zika virus () in body fluids of patients with ZIKV infection in Brazil. **BMC Infectious Diseases**, p. 2-17, janeiro 2018. Disponível em: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5778641/pdf/12879_2018_Article_2965.pdf. Acesso em: 09/03/2018.

CHANG, C.; ORTIZ, K.; ANSARI, A.; GERSHWIN, M. E. The Zika outbreak of the 21st century. **Journal of Autoimmunity**, vol. 68, p.1-13, abril 2016. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26925496>. Acesso em: 09/03/2018.

CUGOLA, F.R.; FERNANDES, I.R.; RUSSO, F.B.; FREITAS, B.C.; DIAS, J.L.M. GUIMARÃES, K. P.; BENAZZATO, C.; ALMEIDA, N.; PIGNATARI, G.C.; ROMERO, S.; POLONIO, C. M.; CUNHA, I.; FREITAS, C.L. BRANDÃO, W.N. ROSSATO, C.; ANDRADE, D. G. FARIA, D.P.; GARCEZ, A. T. BUCHPIGEL, C.A.; BRACONI, C.T.; MENDES, E.; SALL, A. A.; ZANOTTO, P.M. A.; PERON, J.P.S.; MUOTRI, A.R.; BELTRÃO-BRAGA, P. C. B. The Brazilian Zika virus strain causes birth defects in experimental models. **Nature**, vol. 534, nº 7606, p.267–271, novembro 11. Disponível em: <https://pdfs.semanticscholar.org/e945/a61cd306f2a2c5dc127eb150698496df0743.pdf>. Acesso em: 16/05/2018.

DELORME-AXFORD, E.; SADOVSKY, Y.; COYNE, C. B. The Placenta as a Barrier to Viral Infections. **Annual Review of Virology**, vol.1, p.133-146, novembro 2014. Disponível em: <https://www.annualreviews.org/doi/abs/10.1146/annurev-virology-031413-085524?journalCode=virology>. Acesso em: 14/05/2018.

EICKMANN, S. H.; CARVALHO, M. D. C. G.; RAMOS, R. C. F.; ROCHA, M. A. W.; LINDEN, V. V. D.; SILVA, P. F. S. Síndrome da infecção congênita pelo vírus Zika. **Cad. Saúde Pública**. Rio de Janeiro, p. 32(7), jul, 2016 Disponível em:

<http://www.scielo.br/pdf/csp/v32n7/1678-4464-csp-32-07-e00047716.pdf>. Acesso em: 09/03/2018.

FAIZAN, M. I.; ABDULLAH, M.; ALI, S.; NAQVI, I. H.; AHMED, A.; PARVEEN, S. Zika Virus-Induced Microcephaly and Its Possible Molecular Mechanism. **Intervirolology**, vol.59, N^o. 3, p. 152–158, 2016. Disponível em: <https://www.karger.com/Article/Pdf/452950>. Acesso em: 10/03/2018.

FAUCI, A.S.; MORENS, D.M. Zika virus in the Americas – Yet another arbovirus threat. **The New England Journal of Medicine**. 374;7. February, 2016. Disponível em: <https://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJMp1600297>. Acesso em: 14/03/2018.

FRANÇA, G.V.; SCHULER-FACCINI, L.; OLIVEIRA, W.K.; HENRIQUES, C.M.; CARMO, E.H.; PEDI, V.D.; NUNES, M.L.; CASTRO, M.C.; SERRUYA, S.; SILVEIRA, M.F.; BARROS, F.C.; VICTORA, C.G. Congenital Zika virus syndrome in Brazil: a case series of the first 1501 livebirths with complete investigation. **Lancet**, vol. 388, p.891-7, agosto 2016. Disponível em: [https://www.thelancet.com/pdfs/journals/lancet/PIIS0140-6736\(16\)30902-3.pdf](https://www.thelancet.com/pdfs/journals/lancet/PIIS0140-6736(16)30902-3.pdf). Acesso em: 14/03/2018.

GARCIA, L. P. **Epidemia do vírus Zika e microcefalia no Brasil: Emergência, evolução e enfrentamento**. Texto para Discussão, n^o. 2368, fevereiro de 2018. Brasília,. Disponível em: https://www.econstor.eu/bitstream/10419/177584/1/td_2368.pdf Acesso em: 08/05/2018.

HAMER, D. H.; WILSON, M. E.; JEAN, J.; CHEN, L. H. Epidemiology, Prevention, and Potential Future Treatments of Sexually Transmitted Zika Virus Infection. **Curr. Infect. Dis. Rep.**, p.2-14, abril 2017. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1007%2Fs11908-017-0571-z#citeas>. Acesso em: 14/03/2018.

HEUKELBACH, J.; ALENCAR, C. H.; KELVIN, A. A.; OLIVEIRA, W. K.; CAVALCANTI, L. P. G. Zika virus outbreak in Brazil. **J. Infect. Dev. Ctries**, vol.10, n^o 2, p.116-120, fevereiro 2016. Disponível em: <https://jcdc.org/index.php/journal/article/view/26927450/1450>. Acesso em: 08/03/2018.

HOEN, B.; SCHAUB, B.; FUNK, A. L.; ARDILLON, V.; BOULLARD, M.; CABIÉ, A.; CALLIER, C.; CARLES, G.; CASSADOU, S.; CÉSAIRE, R.; DOUINE, M.; HERRMANN-STORCK, C.; KADHEL, P.; LAOUÉANAN, C.; MADEC, Y.; MONTHIEUX, A.; NACHER, M.; NAJIOULLAH, F.; ROUSSET, D.; RYAN, C.; SCHEPERS, K.; STEGMANN-PLANCHARD, S.; TRESSIÈRES, B.; VOLUMÉNIÉ, J.L.; YASSINGUEZO, S.; JANKY, E.; FONTANET, A. Pregnancy Outcomes after ZIKV Infection in French Territories in the Americas. **The New England Journal of Medicine**, vol. 378, n^o 11, março 2018. Disponível em: <https://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJMoa1709481>. Acesso em: 06/03/2018.

HUANG, Y.J.S.; AYERS, V.B; LYONS, A.C; UNLU, I; ALTO, B.W; COHNSTAEDT, L.W; HIGGS, S; VANLANDINGHAM, D.L. Culex Species Mosquitoes and Zika Virus. **Vector-borne and zoonotic diseases**, vol. 16, n^o 10, p. 673-6, outubro 2016. Disponível em: <https://sci-hub.tw/https://doi.org/10.1089/vbz.2016.2058>. Acesso em: 07/03/2018.

JAENISCH, T.; ROSENBERGER, K. D.; BRITO, C.; BRADY, O.; BRASIL, P.; MARQUES, E.T.A. Risk of microcephaly after Zika virus infection in Brazil, 2015 to 2016. **Bull World Health Organ**, vol.95, n^o 3, p.191–198, março 2017. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5328112/pdf/BLT.16.178608.pdf>. Acesso em: 07/03/2018.

JURADO, K.A.;SIMONI, M.K.;TANG, Z.; URAKI, R.; HWANG, J.;HOUSEHOLDER, S.; WU, M.;LINDENBACH, B.D.; ABRAHAMS, V.M.; GULLER, S.; FIKRIG, E. Zika virus productively infects primary human placenta-specific macrophages. **JCI Insight**, vol.18 n° 13 agosto 2016. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5007065/pdf/jciinsight-1-88461.pdf> . Acesso: 14/05/2018.

MANSUY, J. M.; DUTERTRE, M.; MENGELLE, C.; FOURCADE, C.; MARCHOU, B.; DELOBEL, P.; IZOPET, J.; MARTIN-BLONDE, G. Zika virus: high infectious viral load in semen, a new sexually transmitted pathogen? **Lancet Infect Disease**, vol. 16, abril 2016. Disponível em: [http://www.thelancet.com/pdfs/journals/laninf/PIIS1473-3099\(16\)00138-9.pdf](http://www.thelancet.com/pdfs/journals/laninf/PIIS1473-3099(16)00138-9.pdf). Acesso em: 09/03/2018.

MEHRJARDI, M. Z.; SHOBEIRIAN, F. The role of the placenta in prenatally acquired Zika virus infection. **Virus Disease**, vol. 28, n° 3, p. 247–249, setembro 2017. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1007%2Fs13337-017-0399-z>. Acesso em: 06/03/2018.

MELO, A. S. O.; AGUIAR, R. S.; AMORIM, M. M. R.; ARRUDA, M. B.; MELO, F. O.; RIBEIRO, S. T. C.; BATISTA, A. G. M.; FERREIRA, T.; SANTOS, M. P.; SAMPAIO, V. V.;MOURA, S. R. M.; RABELLO, L. P.; GONZAGA, C. E.; MALINGER, G.; XIMENES, R.; SZEJNFELD, P. S. O.; MOLL, F. T.; CHIMELLI, L.; SILVEIRA, P. P.; DELVECHIO, R.; HIGA, L.; CAMPANATI, L.; NOGUEIRA, R. M. R.; FILIPPIS, A. M. B.; SZEJNFELD, J.; VOLOCH, C. M.; FERREIRA, O. C. Jr.; BRINDEIRO, R. M.; TANURI, A. Congenital Zika Virus Infection Beyond Neonatal Microcephaly. **JAMA Neurology**, vol. 73, n° 12, p.1407-1416, dezembro 2016. (a) Disponível em: <https://archneur.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/jamaneurol.2016.3720>. Acesso em: 06/04/2018.

MELO, C. F. O. R.; OLIVEIRA, D. N.; LIMA, E. O.; GUERREIRO, T. M.; ESTEVES, C. Z.; BECK, R. M.; PADILLA, M. A.; MILANEZ, G. P.; ARNS, C. W.; PROENÇA-MODENA, J. L.; SOUZA-NETO, J. A.; CATHARINO, R. R. A Lipidomics Approach in the Characterization of Zika-Infected Mosquito Cells: Potential Targets for Breaking the Transmission Cycle. **PLOS ONE**, outubro 2016. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5056752/pdf/pone.0164377.pdf> Acesso em: 07/03/2017 (b).

MERFELD, E.; BEN-AVI, L.; KENNON, M.; CERVENY, K. L. Potential mechanisms of Zika-linked microcephaly. **WIREs Dev Biol**, vol. 6, n° 4, julho 2017. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5516183/pdf/WDEV-6-na.pdf>. Acesso em: 16/05/2018.

METHLEY, A. M.; CAMPBELL, S.; CHEW-GRAHAM, C.; MCNALLY, R.; CHERAGHI-SOHI, S. PICO, PICOS and SPIDER: a comparison study of specificity and sensitivity in three search tools for qualitative systematic reviews. **BMC Health Services Research**, novembro 2014. Disponível em: <https://bmchealthservres.biomedcentral.com/track/pdf/10.1186/s12913-014-0579-0>. Acesso em: 07/03/2018.

MLACKER, S.; SHAFI, G.; ALDAHAN, A. S.; SHAH, V. V.; SAMARKANDY, S.; NOURI, K. Tropical medicine rounds. Origins of the Zika virus revealed: a historical journey across the world. **International Journal of Dermatology**, vol. 55, n° 12, p. 1369-1372, dezembro 2016. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/pdf/10.1111/ijd.13399>. Acesso em: 01/03/2018.

MOORE, C. A.; STAPLES, J. E.; DOBYNS, W. B.; PESSOA, A.; VENTURA, C. V.; FONSECA, E. B.; RIBEIRO, E. M.; VENTURA, L. O.; NOGUEIRA NETO, N.; ARENA, J. F.;

RASMUSSEN, S. A. Characterizing the Pattern of Anomalies in Congenital Zika Syndrome for Pediatric Clinicians. **JAMA Pediatrics**, vol. 171, n° 3, p. 288-295, março 2017 .

Disponível em:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5561417/pdf/nihms882792.pdf>. Acesso em: 16/03/2018.

OLAGNIER, D.*; MUSCOLINI, M.*; COYNE, C.B.; DIAMOND, M.S.; HISCOTT, J. Mechanisms of Zika Virus Infection and Neuropathogenesis. **Dna and cell biology**, vol. 35, n° 8, p. 367– 372, agosto 2016. Disponível em:

<https://www.researchgate.net/publication/304531221>. Acesso em: 16/05/2018.

OLIVEIRA, C. S.; VASCONCELOS, P. F.C. Microcephaly and Zika virus. **Jornal de Pediatria**, vol. 92, p.103-5, 2016. Rio de Janeiro. Disponível em:

http://www.scielo.br/pdf/jped/v92n2/pt_0021-7557-jped-92-02-0103.pdf. Acesso em: 02/03/2018.

OLIVEIRA, W.K.; CORTEZ-ESCALANTE, J.; OLIVEIRA, W.T.G.H.; CARMO; G. M. I.; HENRIQUES, C. M. P.; COELHO, G. E.; FRANÇA, G.V.A. 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. U.S. Department of Health and Human Services/Centers for Disease Control and Prevention. **Morbidity and Mortality Weekly Report**, vol. 65, n° 9, março 2016. Disponível em:

<https://www.cdc.gov/mmwr/volumes/65/wr/pdfs/mm6509e2.pdf>. Acesso em: 05/04/2018.

PETERSEN, L. R.; JAMIESON, D. J.; POWERS, A. M.; HONEIN, M. A. **Zika Virus**. The New England Journal of Medicine. 1552; 63. April 21, 2016. Disponível em:

https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMra1602113?url_ver=Z39.88-

[2003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub%3dwww.ncbi.nlm.nih.gov](https://www.ncbi.nlm.nih.gov). Acesso em: 02/03/2018.

REYNOLDS, M.R.; JONES, A.M.; PETERSEN, E.E.; LEE, E.H.; RICE, ME.; BINGHAM, A.; ELLINGTON, S.R.; EVERT, N.; REAGAN-STEINER, S.; ODUYEBO, T.; BROWN, C.M.; MARTIN, S.; AHMAD, N.; BHATNAGAR, J.; MACDONALD, J.; GOULD, C.; FINE, A.D.; POLEN, K.D.; LAKE-BURGER, H.; HILLARD, CL.; HALL, N.; YAZDY, M.M.; SLAUGHTER, K.; SOMMER, J.N.; ADAMSKI, A.; RAYCRAFT, M.; FLECK-DERDERIAN, S.; GUPTA, J.; NEWSOME, K.; BAEZ-SANTIAGO, M.; SLAVINSKI, S.; WHITE, J.L.; MOORE, C.A.; SHAPIRO-MENDOZA, C.K.; PETERSEN, L.; BOYLE, C.; JAMIESON, D.J.; MEANEY-DELMAN, D.; HONEIN, M.A. Vital Signs: Update on Zika Virus-Associated Birth Defects and Evaluation of All U.S. Infants with Congenital Zika Virus Exposure - U.S. Zika Pregnancy Registry, 2016. **Morbidity and Mortality Weekly Report (MMWR)** vol. 66, n° 13, p. 366-373, abril 2017. Disponível em:

<https://www.cdc.gov/mmwr/volumes/66/wr/pdfs/mm6613e1.pdf>. Acesso em: 05/03/2018.

SAAIQ M, ASHRAF B. Modifying "Pico" Question into "Picos" Model for More Robust and Reproducible Presentation of the Methodology Employed in A Scientific Study. **World J Plast Surg**, vol. 6, n° 3, p.390-392, setembro 2017. Disponível em:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5714990/pdf/wjps-6-390.pdf>. Acesso em: 27/04/2018.

SAIZ, J. C.; CALVO, A. V.; BLÁZQUEZ, A. B.; RAMOS, T. M.; ROMERO, E. E; ACEBES, M. A. M. Zika Virus: the Latest Newcomer. Department of Biotechnology, Instituto Nacional de Investigación y Tecnología Agraria y Alimentaria, Madrid, Spain. **Frontiers in Microbiology**, vol. 7, abril 2016. Disponível em:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4835484/pdf/fmicb-07-00496.pdf>. Acesso em: 11/04/2018.

SCHULER-FACCINI, L.; RIBEIRO, E.M.; FEITOSA, I.M.L.; HOROVITZ, D.D.G.; CAVALCANTI, D.P.; PESSOA, A.; DORIQUEI, M.J.R.; NERI, J.I.; NETO, J.M.P.; WANDERLEY, H.Y.C.; CERNACH, M.; EL-HUSNY, A.S.; PONE, M.V.S.; SERAO, C.L.C.; SANSEVERINO, M.T.V. Possível associação entre a infecção pelo vírus zika e a microcefalia — Brasil, 2015. U.S. Department of Health and Human Services. Centers for Disease Control and Prevention. **Morbidity and Mortality Weekly Report**, vol. 65, nº 3, janeiro 2016. Disponível em: https://www.cdc.gov/mmwr/volumes/65/wr/pdfs/mm6503e2_Portuguese.pdf. Acesso em: 12/04/2018.

SHARMA, A.; LAL, S. K. Zika Virus: Transmission, Detection, Control, and Prevention. **Frontiers in Microbiology**, vol. 8, fevereiro 2017. Disponível em: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fmicb.2017.00110/full>. Acesso: 14/04/2018.

SILVA, A. A. M.; GANZ, J. S. S.; SOUSA, P. S.; DORIQUEI, M. J. R.; RIBEIRO, M. R. C.; BRANCO, M. R. F. C.; QUEIROZ, R. C. S.; PACHECO, M. J. T.; COSTA, F. R. V.; SILVA, F. S.; SIMÕES, V. M. F.; PACHECO, M. A. B.; LAMY-FILHO, F.; LAMY, Z. C.; ALVES, M. T. S. S. B. Early Growth and Neurologic Outcomes of Infants with Probable Congenital Zika Virus Syndrome. **Emerging Infectious Diseases**, vol. 22, nº 11, novembro 2016. Disponível em: <https://wwwnc.cdc.gov/eid/article/22/11/pdfs/16-0956.pdf> . Acesso em: 16/03/2018.

SOUZA, L. J. **Dengue, Zika e Chikungunya: diagnóstico, tratamento e prevenção**. 1ª ed. – Rio de Janeiro: Rubio, 2016. 204p.

VASCONCELOS, Z. F. M.; AZEVEDO, R. C.; THOMPSON, N.; GOMES, L.; GUIDA, L.; MOREIRA, M. E. L. Challenges for molecular and serological ZIKV infection confirmation. Childs Nerv Systvol. **Child's Nervous System**, 34, p.79–84, janeiro 2018. Disponível em: <https://link.springer.com/content/pdf/10.1007%2Fs00381-017-3641-5.pdf> Acesso em: 17/03/2018.

WEAVER, S. C.; COSTA, F.; BLANCO, M. A. G.; KO, A. I. ; RIBEIRO, G. S.; SAADE, G.; SHI, P.Y.; VASILAKIS, N. Zika virus: History, emergence, biology, and prospects for control. **Antiviral Research**, p. 69-80, junho 2016. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4851879/pdf/nihms-776231.pdf>. Acesso: 14/05/2018.

WEN, Z.; SONG, H.; MING, G.I. How does Zika virus cause microcephaly? **Genes & Development**., vol. 31, nº 9, p.849–861, maio 2017. Disponível em: <http://genesdev.cshlp.org/content/31/9/849.full.pdf>. Acesso em: 16/05/2018.

ANEXO A - Ferramenta de avaliação da qualidade dos artigos

1	A questão de pesquisa ou objetivo neste artigo foi claramente indicado?
2	A população do estudo foi claramente especificada e definida? A população de coorte é livre dos resultados de interesse no momento em que foram recrutados?
3	A taxa de participação de pessoas elegíveis foi de pelo menos 50%?
4	Todos os assuntos foram selecionados ou recrutados das mesmas populações ou similares (incluindo o mesmo período de tempo)? Os critérios de inclusão e exclusão para estarem no estudo pré-especificados e aplicados uniformemente a todos os participantes?
5	Uma justificativa de tamanho de amostra, descrição de potência ou estimativas de variação e efeito foram fornecidas?
6	Para as análises neste artigo, a exposição do interesse foi medida antes do resultado medido?
7	O período foi suficiente para que se pudesse razoavelmente esperar uma associação entre exposição e resultado se existisse?
8	Para exposições que podem variar em quantidade ou nível, o estudo examinou diferentes níveis de exposição em relação ao resultado? (tendências ou dose-resposta)
9	As medidas de exposição foram claramente definidas, válidas, confiáveis e implementadas de forma consistente em todos os participantes do estudo?
10	A exposição foi avaliada mais de uma vez ao longo do tempo?
11	As medidas de resultado foram claramente definidas, válidas, confiáveis e implementadas de forma consistente em todos os participantes do estudo?
12	Os avaliadores de resultados foram cegos ao status de exposição dos participantes?
13	A perda do seguimento após a linha de base foi de 20% ou menos?
14	As principais variáveis de confusão foram medidas e ajustadas estatisticamente por seu impacto na relação entre exposição (s) e resultado (s)?

Source: Quality Assessment Tool – Cohort studies. Available at: <https://www.nhlbi.nih.gov/health-pro/guidelines/in-develop/cardiovascular-risk-reduction/tools/cohort>. Accessed: 10/09/2017.

ANEXO B – Parecer de aprovação do colegiado do curso de Enfermagem da UFMA



UNIVERSIDADE FEDERAL DO MARANHÃO
 FUNDAÇÃO Instituída nos termos da Lei n.º 5.152 de 21/10/1966.
 CENTRO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E DA SAÚDE
 COORDENADORIA DO CURSO DE ENFERMAGEM

PROJETO DE MONOGRAFIA**PARECER**

1. TÍTULO: Associação entre infecção pelo vírus zika em gestantes e a ocorrência de microcefalia em recém-nascidos: uma meta-análise

2. ALUNO(A): Aline Souza Falcão

3. ORIENTADOR(A): Profª Dra. Érika Bárbara Abreu Fonseca Thomaz

4. INTRODUÇÃO: Há uma boa contextualização do tema. As referências estão atualizadas e está presente a relevância do trabalho. Destaca-se a coerência e aprofundamento da revisão de literatura.

5. JUSTIFICATIVA: Apresenta argumentação coerente com o tema em questão.

6. OBJETIVOS**Constava na primeira apreciação:**

O segundo objetivo específico "Analisar a distribuição dos estudos sobre a associação entre infecção pelo vírus Zika em gestantes e microcefalia em recém-nascidos" é muito amplo para constar nos objetivos específicos. Além disso, fica redundante com o objetivo geral.

Sugiro que seja utilizado o verbo "Caracterizar" ou "Classificar".

A modificação realizada diz respeito ao objetivo geral, o qual apresenta-se: "Estudar a possível associação entre infecção pelo vírus Zika em gestantes e a ocorrência de microcefalia em recém-nascidos. O segundo objetivo específico permaneceu o mesmo.

7. PROCESSO METODOLÓGICO**Constava na primeira apreciação:**

Consta nos critérios de inclusão estudos publicados e não publicados, o que é adequado para o método. As bases de dados estão descritas, mas não há informação sobre a procedência do demais estudos incluídos, principalmente os não publicados, já que já ocorreu a primeira parte da coleta. Sugiro a inclusão.

A modificação realizada diz respeito à seguinte explicação: "serão realizadas buscas manuais de dados bibliográficos de assuntos gerais da saúde com enfoque em infecções do vírus Zika em gestantes, minimizando o viés de seleção".

Constava na primeira apreciação:

Há a informação que serão feitos cálculos de medidas de associação na seleção da amostra. Entretanto, é mais adequado que essas informações também constem na análise dos dados, acrescido de como os dados serão organizados informando quais serão os testes

estatísticos e como serão apresentados os resultados. Isso consta no MOOSE Guidelines for Meta-Analyses and Systematic Reviews of Observational Studies, o qual o estudo menciona.

As modificações realizadas dizem respeito às seguintes modificações:

Consta no projeto informações detalhadas sobre a seleção dos estudos, coleta de dados para a pesquisa, avaliação do risco de viés e análise, incluindo a forma de apresentação dos dados no relatório final.

8. CRONOGRAMA

Adequado.

9. TERMO DE CONSENTIMENTO

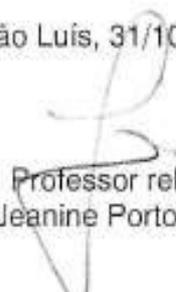
Por ser uma revisão sistemática, não é necessário a apreciação do Comitê de Ética em Pesquisa.

10. NORMATIZAÇÃO DO PROJETO DE PESQUISA

Adequado.

11. CONCLUSÃO DO PARECER: Foram realizadas as modificações necessárias. Aprovado.

São Luís, 31/10/2017.


Professor relator
Ma. Jeanine Porto Brondani

- **Aprovado** pelo Colegiado de Curso em reunião do dia / / .
- **Aprovado "ad referendum"** do Colegiado de Curso em 03/11/2017.
- **Referendado** pelo Colegiado de Curso em reunião do dia / / .



Prof. Dr.ª Lina M. Barros Fonseca
Coordenadora do Curso de Enfermagem
UFMA

P.