

INFECÇÃO PELO ZIKA VÍRUS E SEU NEXO CAUSAL COM CASOS DE MICROCEFALIA NO BRASIL: UMA REVISÃO DA LITERATURA

BRAGA, Denis Conci

ROZETTI, Icaro Goes

PEREIRA, Matheus Gonçalves

BONAMIGO, Erik Luiz

MOZZER, Emanuelle

BONATTO, Karen

Resumo

No Brasil, a entre de 2010 e 2014, a cada ano, cerca de 200 casos de microcefalia foram notificados. Entretanto, no final de 2015, houve um aumento expressivo nos estados do Nordeste. A partir de então verificou-se a presença do genoma do vírus Zika em amostras do líquido amniótico de duas gestantes, confirmados com microcefalia através de exames de ultrassonografia. O objetivo deste trabalho foi, a partir da patogênese, inferir quais os mecanismos de virulência do vírus implicados no desenvolvimento de microcefalia. Como resultados foram encontradas várias hipóteses descritas acerca dos mecanismos de penetração no Sistema Nervoso Central. Os principais mecanismos patogênicos encontrados foram: transposição da barreira hematoencefálica; macrófagos atuando como reservatórios virais e; entrada do vírus por transporte axonal anterógrado. Conclui-se, então, que até o momento existe apenas evidência ecológica da associação entre esses dois eventos, embora não possa ser excluída associação causal entre o ZIKV e a microcefalia. Assim, são necessários outros estudos para uma melhor caracterização dessa associação e também um melhor entendimento sobre o provável papel de outras infecções pré-natais e fatores de risco.

Palavras-chave: Infecções por Arbovírus. Microcefalia. Epidemias.

1 INTRODUÇÃO

No Brasil, segundo o European Centre for Disease Prevention and Control (2015) entre os anos de 2010 a 2014, a cada ano, cerca de 200 casos de microcefalia foram notificados junto às secretarias de vigilância em saúde. No entanto, no mês de novembro de 2015 houve um aumento expressivo desta má-formação nos estados do Nordeste ($n = 399$), principalmente em Pernambuco ($n = 268$).

O Laboratório de Flavivírus do Instituto Oswaldo Cruz no Rio de Janeiro diagnosticou, em 17 de novembro de 2015, a presença do genoma do vírus Zika (ZIKV) em amostras de duas gestantes da Paraíba, cujos fetos foram confirmados com microcefalia através de exames de ultrassonografia. O material genético do vírus foi detectado em amostras de líquido amniótico, com o uso da técnica de polimerase chain reaction para transcriptase reversa (PCR-RT) em tempo real (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2015).

De acordo com Informe Epidemiológico sobre Microcefalia divulgado pelo Ministério da Saúde (2015), até o dia 5 de dezembro de 2015 haviam sido registrados 1.761 casos suspeitos de microcefalia, em 422 municípios de 14 unidades da federação. Neste período, o estado de Pernambuco continuou com o maior número de casos ($n = 804$), seguido pelos estados da Paraíba ($n = 316$), Bahia ($n = 180$), Rio Grande do Norte ($n = 106$) e Sergipe ($n = 96$).

Entre o total de casos, foram notificados 19 óbitos ocorridos nos estados do Rio Grande do Norte ($n = 7$), Sergipe ($n = 4$), Rio de Janeiro ($n = 2$), Bahia ($n = 2$), Maranhão ($n = 1$), Ceará ($n = 1$), Paraíba ($n = 1$) e Piauí ($n = 1$). Tais mortes seriam de recém-nascidos com microcefalia e suspeita de infecção pelo ZIKV e estariam, ainda, segundo o Ministério da Saúde (2015), em investigação confirmatória.

A microcefalia, conforme será descrita na presente revisão, apresenta uma etiologia complexa e multifatorial, podendo ocorrer devido a processos infecciosos durante a gestação. As evidências disponíveis até o momento indicam fortemente que o vírus Zika está relacionado à ocorrência dessa

malformação (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2015). No entanto, à luz dos conhecimentos atuais, não há como afirmar que a presença do vírus Zika durante a gestação leva, ao desenvolvimento de microcefalia no feto.

Considerando as lacunas existentes no conhecimento acerca da infecção pelo vírus Zika, bem como na sua patogenicidade, características clínicas e complicações infecciosas, o objetivo deste trabalho foi inferir quais mecanismos de virulência estariam implicados no desenvolvimento da microcefalia.

2 DESENVOLVIMENTO

2.1 INFECÇÃO PELO ZIKA VÍRUS

O vírus Zika (ZIKV) é um arbovírus da família Flaviviridae, com RNA de cadeia simples e linhagens genômicas africanas e asiáticas. Ele foi isolado em humanos em 1952 e, no ano de 2007, foi considerado um patógeno emergente (DICK; KITCHEN; HADDOW, 1952. GRARD et al, 2014).

A transmissão do ZIKV se dá principalmente por mosquitos vetores da família Culicidae e do gênero *Aedes*, sendo este último identificado em epidemia de 2007 na Micronésia, conforme relatado por Iosifidis et al (2014). O vírus é transmitido para esses artrópodes hematófagos durante sua refeição, permanecendo no vetor por muito tempo, sem afetá-lo e, da mesma forma, para animais reservatórios (no Brasil, o transmissor responsável é o *Aedes aegypti*).

2.2 EPIDEMIOLOGIA

O ZIKV foi relatado em mosquitos, primatas e humanos em 14 países por 3 continentes (África, Ásia e Oceania). Devido à maior frequência de casos assintomáticos até 2013, poucos estudos sobre o vírus foram realizados. Em uma população de 99 indivíduos na Uganda, foi registrada uma prevalência de 6,1% em 1952. Entre 1971 e 1975 o vírus foi isolado duas vezes

na Nigéria, a partir de amostras coletadas em 10.778 pacientes febris. Outro estudo, com 130 pacientes sintomáticos nigerianos, realizado em 1979, relatou que 52% tinham anticorpos circulantes contra o vírus (IOOS et al, 2014).

Olson (1981) observou que, de 219 pacientes internados na emergência em Java (Indonésia) por febre, entre os anos de 1977 e 1978, a prevalência de ZIKV foi de 7,1%. Ainda, segundo Kwong, Druce e Leder (2013), foram também relatados casos esporádicos em viajantes durante 2007 a 2013 na Tailândia, Camboja e Indonésia.

2.2.1 Epidemia no Brasil durante os anos de 2015-2016

No Brasil, os primeiros casos notificados foram em abril de 2015 na região nordeste, segundo o Ministério da Saúde. Em 3 meses os casos prováveis de ZIKV ultrapassavam os 170.000 casos e, dentre eles, foram confirmados pouco menos de 7.000 em gestantes.

Já no ano de 2016 a incidência de casos prováveis ZIKV no país foi de 105,3 casos/100 mil habitantes. Em gestantes, foram confirmados 11.052 casos até a semana epidemiológica 52, de acordo com o MS.

Em relação à microcefalia, segundo o Informe Epidemiológico de microcefalia do Ministério da Saúde (2017), desde a semana epidemiológica 45 de 2015 até a semana epidemiológica 52 de 2016 foram notificados 10.867 casos suspeitos de microcefalia relacionados ao ZIKV e, desses, aproximadamente 70% foram investigados, sendo que foi confirmada a relação em 2.366 casos.

2.3 APRESENTAÇÃO CLÍNICA

A apresentação clínica se dá após um curto período de incubação (poucos dias), quando surgem sintomas que perduram por 3 a 12 dias, em média (IOOS et al, 2014). Porém, de acordo com Grard et al (2014) e Wolfe et al (2001), os assintomáticos ainda são mais frequentes. O quadro é

semelhante ao da dengue: artralgia, edema das extremidades, febre baixa, dores de cabeça, dor retro-orbital, hiperemia conjuntival e erupções maculopapulares que se espalham para baixo do rosto e membros, associada com prurido, vertigem, mialgia e distúrbios digestivos. A presença de morte pelo vírus ainda não foi relatada na literatura (IOOS et al, 2014). O autor salienta, porém, que o diagnóstico pelo quadro clínico na infecção por arbovírus é um tanto difícil, dada a semelhança entre as sintomatologias, sumariamente descritas na Tabela 1.

Ainda, considerando o estudado pelo referido autor, até o momento não há nenhum tratamento específico, apenas sintomático. Assim, à luz do conhecimento atual, a maior proteção contra a doença ainda é a prevenção, sendo ela individual, contra picadas (anti-vetorial), e coletiva, através da eliminação de focos de procriação do mosquito (reservatórios de água parada).

Para a confirmação do diagnóstico de infecção, usa-se detecção de RNA sérico através da técnica de polimerase chain reaction para transcriptase reversa (PCR-RT) e isolamento viral no sangue. O reconhecimento do ZIKV pode ser feito até 5 dias após o início dos sintomas, dado o curto período de viremia (3 a 5 dias); também podem ser utilizados o teste ELISA (técnica desenvolvida para detectar especificamente anti-ZIKV IgM) e a captação de vírus na urina (KUTSUNA et al, 2014). Em contrapartida às várias formas de se fazer o diagnóstico, vale ressaltar que reações cruzadas com outros flavivírus (como por exemplo o vírus da dengue e febre amarela) são frequentes e, ainda, há uma baixa taxa de IgM e IgG na fase inicial da infecção, o que pode dificultar a identificação do vírus.

2.4 PATOGÊNESE

De acordo com Pastorino et al (2010), os flavivírus exibem um pleiotropismo e podem causar extravasamento vascular e hemorragia, bem como encefalite. A penetração através da pele ocorre pela picada do artrópode infectado, acontecendo proliferação local e disseminação

generalizada em um curto período de tempo, geralmente com uma viremia significativa.

A via de progressão no hospedeiro vertebrado ainda não foi completamente compreendida. No entanto, acredita-se que, a partir do local da picada, o vírus progride para linfonodos locais, ocorrendo replicação e amplificação prévia ao cruzamento da barreira hematoencefálica, através de mecanismos ainda indefinidos (HAYASAKA, 2009). Diversas hipóteses têm sido descritas acerca da penetração no Sistema Nervoso Central (SNC), dentre elas, Lossinsky e Shivers (2004), referem que a penetração do vírus pode ser resultado da inflamação e dano endotelial ou por transcitose através das células endoteliais vasculares; Cook e Griffin (2003), consideram a possibilidade de a entrada ocorrer através do bulbo olfatório e, ainda, Wang et al (2004), discutem sobre a entrada ser através da estimulação de receptores tipo Toll.

O referido cruzamento da barreira hematoencefálica é um importante fator na patogênese dos flavivírus, posto que constitui um desfecho clínico desfavorável da infecção neurotrópica viral, como no caso da encefalite e, seguindo o mesmo raciocínio, da microcefalia (KING et al, 2007). Rios et al (2006) indicam que os macrófagos atuam como reservatórios virais e acabam por disseminá-los para a periferia do SNC. Porém, Hunsperger e Roehrig (2006), apontam que é possível entrar no SNC via transporte axonal anterógrado, algo inferido também nos estudos de Liou e Hsu (1998), por considerarem que os vírions podem se ligar à superfície endotelial no SNC onde sofrem endocitose.

Assim, os mecanismos pelos quais os flavivírus acometem in vivo o SNC permanecem desconhecidos. Todavia, in vitro, foi demonstrado que os vírus desta família desencadeiam um processo de apoptose em células neuronais, o qual resulta na ativação da caspase-3, liberação de enzimas do citocromo c, além de exposição de fosfatidilserina na porção externa da membrana plasmática (CHU; NG, 2003. PARQUET et al, 2003).

Quanto ao mecanismo relacionado à caspase-3, Grivicich, Regner e Rocha (2007), explicam que:

As caspases (cysteine-dependent aspartate-specific proteases) pertencem à família das cisteínas proteases que têm a capacidade de reconhecer e clivar substratos que possuam resíduos de aspartato. As caspases sinalizam para a apoptose e clivam esses substratos levando à condensação e fragmentação nuclear, externalização de fosfolipídios de membrana que irão sinalizar para estas células serem fagocitadas.

Sobre a liberação de enzimas do citocromo c, os autores discutem, ainda:

Alguns estudos indicam que durante a apoptose ocorre a formação de um megaporo que contém diversas proteínas e abrange as membranas interna e externa da mitocôndria. Através desse poro ocorre a liberação do citocromo c para o citoplasma onde participa da ativação da apoptose. Os diferentes sinais indutores de apoptose são detectados pela mitocôndria, fazendo com que ocorra um desacoplamento da cadeia respiratória e consequente liberação de citocromo c e proteínas ativadoras da apoptose para o citosol. Quando no citosol, o citocromo c forma um complexo com a APAF-1 e a caspase-9, o chamado apoptossomo, que promove a clivagem da pró-caspase-9, liberando a caspase-9, ativa. Uma vez ativada, a caspase-9 ativa a caspase-3 que vai ocasionar a apoptose.

No que diz respeito à fosfatidilserina na porção externa da membrana plasmática, Anazetti e Melo (2007), referem que:

O processo apoptótico envolve a participação ativa das células afetadas na cascata de autodestruição que culmina em degradação do DNA via ativação de endonucleases, desintegração nuclear e formação de “corpos apoptóticos”. Estes corpos apoptóticos são rapidamente retirados do tecido por macrófagos, esta sinalização ocorre devido a translocação da fosfatidilserina do lado interno para o lado externo da membrana “marcando” as células que deverão ser fagocitadas.

Diante disso, a morte celular programada pode ser considerada patológica se ocorrer em uma população celular como os neurônios (os quais não se renovam). Assim, embora os mecanismos não estejam claros, postula-se que a apoptose induzida por flavivírus pode contribuir para a patogênese dos processos que acometem o SNC como a encefalite e, mais recentemente, a microcefalia (PASTORINO et al, 2010).

Silva e Souza (2016), sugeriram, ainda, a relação da agressão viral com a ativação imune, explicando, pelo menos em parte, a drástica redução da massa encefálica em fetos e recém-nascidos. Essa associação se deu pela presença de células microgliais ativadas e macrófagos na maior parte da substância cinzenta e branca cerebral com infiltrados perivasculares moderados, compostos de células T e algumas células B. Os mecanismos que poderiam estar associados a infecção pelo vírus Zika envolvem invasão celular, alteração da expressão de genes hospedeiros, comprometimento das células progenitoras neurais e sua capacidade de se diferenciar em neurônios associados a indução da apoptose.

Outra teoria foi proposta por Liuzzi et al (2016), ao considerarem que seria o bloqueio da autofagia durante a embriogênese que leva a defeitos no sistema nervoso central. Os autores chegaram a essa conclusão pois, em 1952, foi demonstrado em estudo, certo tropismo do ZIKV para o cérebro nas infecções intraperitoneais em ratos, demonstrando que o vírus poderia atravessar a barreira hematoencefálica e infectar os neurônios da glia, produzindo uma variedade de inclusões citoplasmáticas.

Ainda, mais recentemente, um potencial para autofagia do ZIKV foi observado em células cultivadas da pele humana, na qual ocorria a formação de autofagossomas com capsídeo. Esse evento parece ser relevante para a replicação viral, já que a modulação da autofagia pode diminuir a quantidade de RNA viral produzido nas culturas.

2.4.1 Transmissão perinatal

De acordo com Besnard et al (2014), as rotas possíveis para a transmissão perinatal atualmente conhecidas são: transplacentária, no momento do parto; através do aleitamento materno e; pelo contato próximo entre a mãe e o recém-nascido.

Os referidos autores relataram que, em novembro de 2013, o primeiro caso de infecção perinatal pelo ZIKV foi suspeitado na Polinésia Francesa: o recém-nascido apresentou um rash maculopapular no momento do parto de uma mãe que estava infectada há cerca de duas semanas pelo ZIKV. Nessa mesma região, no período de dezembro de 2013 a fevereiro de 2014, foram relatados dois casos de transmissão perinatal do ZIKV. Pela técnica de PCR-RT, foi identificado RNA do vírus nas mães, seus filhos e, também, nas amostras do leite materno de ambas; neste último, porém, não foram encontradas formas replicantes do vírus, o que torna a possibilidade de contaminação improvável.

Nesse mesmo relato, em uma das mães e seu filho foi observado resultado positivo de PCR-TR na saliva, de modo que não pôde ser excluída a transmissão por contato íntimo. Contudo, ainda não se sabe comprovadamente se a saliva contém formas replicativas do ZIKV.

Os pesquisadores ressaltam, também, que a contaminação dos recém-nascidos por picada de inseto seria altamente improvável, dado o fato de os mesmos encontrarem-se no interior do hospital, que apresentava salas com ar-condicionado. Uma das crianças permaneceu assintomática e a outra apresentou rash maculopapular e trombocitopenia. Esta ainda apresentou baixo peso ao nascer, o que não foi confirmadamente atribuído à infecção pelo ZIKV. Os autores concluíram que, no período, registraram outras mães infectadas pelo vírus, mas sem evidência de infecção neonatal. Referem, por fim, que devido à escassez de dados referentes a infecção pelo ZIKV, bem como pelo desconhecimento de seu impacto, é necessária maior atenção às gestantes contaminadas e seus filhos.

2.5 A MICROCEFALIA COMO UM PROBLEMA

Segundo a Organização Mundial da Saúde (2014), a microcefalia, assim como outras anomalias congênitas, engloba alterações estruturais ou funcionais encontradas no recém-nascido e que têm origem no período pré-natal. Em complemento a isso, o Ministério da Saúde (2015), considera microcefalia como uma anomalia em que o Perímetro Cefálico (PC) é menor que dois ou mais desvios-padrão (DP) do que a referência para o sexo, a idade ou tempo de gestação. Medir o PC, tanto em recém-nascidos como em atendimento pediátrico em geral, faz parte do diagnóstico de muitas patologias neurológicas. Para tal, Peñas e Ardújar (2003), recomendam que os profissionais da saúde estejam familiarizados com as doenças mais frequentes associadas à microcefalia e, além disso, tenham conhecimento dos padrões de normalidade para o crescimento do crânio.

Por conseguinte, é necessário que, frente ao aumento do número de casos de microcefalia e sua provável associação com o ZIKV, as vigilâncias estaduais e municipais também façam detecção dos casos de gestantes com possível infecção pelo vírus Zika; feto com alterações do SNC possivelmente relacionadas a infecção pelo ZIKV; aborto espontâneo decorrente de possível associação com infecção pelo ZIKV; natimorto decorrente de possível infecção pelo vírus Zika durante gestação e; recém-nascido vivo com microcefalia possivelmente associada a infecção pelo vírus Zika (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2016).

Ainda, após o aumento do número de casos de microcefalia no nosso país, o Ministério da Saúde optou por realizar uma adequação na medição do PC, estabelecendo como ponto de corte o valor de 32 cm para ambos os sexos. Assim, nos gráficos de Perímetro Cefálico, tanto da OMS quanto do Center for Disease Control and Prevention, o PC é avaliado na faixa do percentil 2,6 e 5,6, em meninos e meninas respectivamente. Na utilização de 33 cm (critério anterior) como ponto de corte, os percentis sobem para 12,5 em meninos e 23 em meninas, de modo a diminuir a sensibilidade da medição e torná-la menos eficiente, o que expõe pacientes a situações

desnecessárias e momentos de angústia para os pais. A medida do PC deve ser feita junto ao acompanhamento de puericultura mensal e a alteração deste abaixo do DP -2, pela definição, deve levar à notificação e suspeita sobre a possibilidade da infecção pelo ZIKV (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2015).

2.5.1 Patogênese da microcefalia por causas infecciosas

Cathryn et al (2011) classificam a microcefalia em primária ou progressiva. A primeira engloba os casos congênitos, presentes ao nascimento. Já no segundo tipo estão os casos progressivos, nos quais são observados um retardo no crescimento do perímetro cefálico, cujo desenvolvimento se encontrava normal ao nascimento. De acordo com Woods, Bond e Enard (2005) a incidência de microcefalia primária varia de 1 em 10.000 (para consanguinidade) a 1 em 30.000 casos (população não consanguínea). Considera-se que a forma primária é causada por defeito no desenvolvimento do encéfalo e segue a classificação proposta por Barkovich (2005), disponível na Tabela 2. Esta classificação é baseada em três processos embriológicos do desenvolvimento cerebral: proliferação e diferenciação neuronais e eventual apoptose celular; migração neuronal e; organização celular.

Acredita-se que a microcefalia com córtex normal resulte de alteração no processo de apoptose ou proliferação cortical (WOODS; BOND; ENARD, 2005). Além disso, Kaindl et al (2005), observaram que pelo menos sete genes podem ser considerados como causadores da anomalia. Sabe-se, ainda, conforme os estudos de Basel-Vanagaite e Dobyys (2010), que esse tipo de paciente apresenta desenvolvimento motor praticamente normal, embora possa apresentar fala arrastada e comprometimento cognitivo moderado.

A microcefalia por acometimento viral tem sido bastante estudada quando causada pela infecção congênita pelo Citomegalovírus (CMV), uma vez que tal dano ocorre em mais de 50% dos casos (SWANSON; SCHLEISS, 2012). Sabe-se atualmente, a partir do trabalho Cheeran,

Lokensgard e Schleiss (2009), que as lesões neurológicas que acontecem antes de 19 semanas incluem a lisencefalia com córtex cerebral espesso, hipoplasia cerebelar, ventriculomegalia, calcificação periventricular e retardo no processo de mielinização. Já entre 18 a 24 semanas, anormalidades de migração podem ocorrer (como polimicrogria, esquizecefalia, cistos periventriculares e hipoplasia cerebelar), retardo na mielinização, desmielinização e doença da substância branca. Ainda, independentemente da idade em que ocorre, a presença de calcificações é um achado comum.

Em relação a essas lesões neurológicas, segundo Teixeira (2006), a polimicrogria “é uma malformação da organização cortical que se caracteriza por múltiplos pequenos giros separados por espessos e rasos sulcos”.

Sobre a esquizecefalia, Amaral et al (2001), assim definem:

Caracteriza-se por fendas, que se estendem da superfície pial até aependimária com as bordas revestidas por substância cinzenta. Classificam-se em dois tipos: o tipo I que se caracteriza pela presença de lábios fechados, ou seja, com as duas corticais justapostas; e o tipo II que apresenta lábios abertos, estando a fenda preenchida por líquido cefalorraquidiano.

Sparto (2010), refere a doença da substância branca como:

Desordem progressiva causada por um declínio em uma parte dos nervos (substância branca) que conectam diferentes áreas do cérebro entre si e que mandam informações para a medula. Esta desordem pode resultar em desequilíbrio e falta de mobilidade em idades avançadas.

Sobre o espasmo infantil, Fonseca e Oliveira (2000), assim definem:

São convulsões típicas da infância, caracterizadas por contrações bruscas e simultâneas de vários grupos musculares, mais frequentemente em flexão, rápidas e repetidas, que geralmente se associam a diferentes graus de retardo do desenvolvimento neuropsicomotor (DNPM) e, quando também associadas a um padrão típico de eletroencefalograma (EEG) chamado hipossarritmia, configuram a entidade clínica denominada síndrome de West.

Em todos os casos, recomenda-se a realização de ultrassonografia craniana ou ressonância nuclear magnética (RNM) para avaliação definitiva. Ainda, o acompanhamento deve ser feito com neurologista pediátrico.

3 CONCLUSÃO

O aumento nos casos de microcefalia observados no Brasil gera preocupação. Tal situação de emergência, após a inclusão da infecção pelo ZIKV em nosso país, levanta questões acerca dos possíveis mecanismos que possam resultar na relação vírus-desenvolvimento de microcefalia congênita. Até o presente momento, existe apenas evidência ecológica da associação entre estes dois eventos, embora não possa ser excluída associação causal entre o ZIKV e a microcefalia.

Sem dúvida, são necessários estudos que contribuam para uma melhor caracterização dessa combinação, com a finalidade de fornecer um melhor entendimento acerca, inclusive, do provável papel de outras infecções pré-natais, fatores de risco genéticos, exposição ambiental e consumo de drogas teratogênicas. Ainda, estudos do genoma do vírus poderão fornecer informações adicionais sobre quais mudanças teriam influenciado a disseminação da doença causada pelo ZIKV.

Até que tais questionamentos sejam esclarecidos, o Ministério da Saúde (2015) reforça a importância das medidas de precaução em gestantes, sobretudo quanto ao consumo de álcool e derivados, drogas,

medicamentos sem prescrição e também quanto ao contato com pessoas apresentando febre ou processos infecciosos. Além destas medidas, são feitas outras recomendações específicas quanto a proteção contra a picada do *Aedes aegypti*, como manter portas e janelas fechadas, uso de camisas e calças com mangas longas e o uso de repelentes permitidos no período de gestação.

Diante do exposto, pode-se perceber que os flavivírus são capazes de atravessar a barreira hematoencefálica e, assim, causar dano ao SNC do feto. Além disso, já está nítido que as sequelas são dependentes do período da gestação em que ocorreu a infecção. Dessa maneira, a recente descoberta sobre a associação entre a infecção por ZIKV e a microcefalia, deve instigar mais pesquisas acerca do assunto a fim de diminuir as consequências para gestantes e seus bebês infectados e, quiçá, até formas mais eficazes na prevenção da infecção.

REFERÊNCIAS

- ANAZETTI, M. C.; MELO, P. S. Morte Celular por Apoptose: uma visão bioquímica e molecular. *Metrocamp Pesquisa*, Campinas, v. 1, n. 1, p. 37-58, jan/jun. 2007. Disponível em: < <https://goo.gl/76hduy> >.
- AMARAL, João Guilherme Pires do et al. Esquizencafalia: relato de onze casos. *Arquivos de Neuropsiquiatria*, [s.l.], v. 59, n. 2, p.244-249, jun. 2001. FapUNIFESP (SciELO). <https://goo.gl/cWIKdh>.
- BASEL-VANAGAITE, Lina; DOBYNS, William B. Clinical and Brain Imaging Heterogeneity of Severe Microcephaly. *Pediatric Neurology*, [s.l.], v. 43, n. 1, p.7-16, jul. 2010. Elsevier BV. <https://goo.gl/IVqjBm>.
- BESNARD, M et al. Evidence of perinatal transmission of Zika virus, French Polynesia, December 2013 and February 2014. *Eurosurveillance*, [s.l.], v. 19, n. 13, p.1-4, 3 abr. 2014. European Centre for Disease Control and Prevention (ECDC). <http://dx.doi.org/10.2807/1560-7917.es2014.19.13.20751>.
- CHEERAN, M. C.-j.; LOKENSGARD, J. R.; SCHLEISS, M. R. Neuropathogenesis of Congenital Cytomegalovirus Infection: Disease Mechanisms and Prospects for Intervention. *Clinical Microbiology Reviews*, [s.l.], v. 22, n. 1, p.99-126, 1 jan. 2009. American Society for Microbiology. <https://goo.gl/b9CKJt>.

CHU, J. J. H. The mechanism of cell death during West Nile virus infection is dependent on initial infectious dose. *Journal Of General Virology*, [s.l.], v. 84, n. 12, p.05-14, 1 dez. 2003. Microbiology Society. <http://dx.doi.org/10.1099/vir.0.19447-0>.

COOK, S. H.; GRIFFIN, D. E. Luciferase Imaging of a Neurotropic Viral Infection in Intact Animals. *Journal Of Virology*, [s.l.], v. 77, n. 9, p.3-8, 1 maio 2003. American Society for Microbiology. <https://goo.gl/XHEFCU>.

DICK, G.w.a; KITCHEN, S.f; HADDOW, A.j. Zika Virus (I). Isolations and serological specificity. *Transactions Of The Royal Society Of Tropical Medicine And Hygiene*, [s.l.], v. 46, n. 5, p.509-520, set. 1952. Oxford University Press (OUP). [http://dx.doi.org/10.1016/0035-9203\(52\)90042-4](http://dx.doi.org/10.1016/0035-9203(52)90042-4).

EUROPEAN CENTRE FOR DISEASE PREVENTION AND CONTROL. Rapid risk assessment: Microcephaly in Brazil potentially linked to the Zika virus epidemic – 24 November 2015. Stockholm: ECDC; 2015. Disponível em: <<https://goo.gl/pNpQIX>>.

FONSECA, LUIZ FERNANDO; OLIVEIRA, ANDRÉA LARA. Espasmos infantis: experiência em treze casos. *Arq. Neuro-Psiquiatr.*, São Paulo, v. 58, n. 2B, p. 512-517, June 2000. <http://dx.doi.org/10.1590/S0004-282X2000000300018>.

GRARD, Gilda et al. Zika Virus in Gabon (Central Africa) – 2007: A New Threat from *Aedes albopictus*?. *Plos Neglected Tropical Diseases*, [s.l.], v. 8, n. 2, 6 fev. 2014. Public Library of Science (PLoS). <https://goo.gl/8s3MSU>.

GRIVICICH, I.; REGNER, A.; ROCHA, A.B. Morte Celular por Apoptose. *Revista Brasileira de Cancerologia*, Rio de Janeiro, v. 53, n. 3, p. 335-343, jul/out. 2007. Disponível em: <<https://goo.gl/ZQZTMN>>.

GUERRINI, Renzo; DOBYNS, William B. Malformations of cortical development: clinical features and genetic causes. *The Lancet Neurology*, [s.l.], v. 13, n. 7, p.710-726, jul. 2014. Elsevier BV. <https://goo.gl/YPx0ql>.

HAYASAKA, Daisuke et al. Mortality following peripheral infection with Tick-borne encephalitis virus results from a combination of central nervous system pathology, systemic inflammatory and stress responses. *Virology*, [s.l.], v. 390, n. 1, p.1-15, jul. 2009. Elsevier BV. <https://goo.gl/m6wbez>.

HUNSPERGER, Elizabeth A.; ROHRIG, John T. Temporal analyses of the neuropathogenesis of a West Nile virus infection in mice. *Journal Of Neurovirology*, [s.l.], v. 12, n. 2, p.1-9, jan. 2006. Springer Nature. <http://dx.doi.org/10.1080/13550280600758341>.

IOOS, S. et al. Current Zika virus epidemiology and recent epidemics. *Médecine Et Maladies Infectieuses*, [s.l.], v. 44, n. 7, p.302-307, jul. 2014. Elsevier BV. <https://goo.gl/SUqRJj>.

Sobre o(s) autor(es)

Denis Conci Braga - Médico de Família e Comunidade

Professor do curso de Medicina da Universidade do Oeste de Santa Catarina (UNOESC)

Doutorando em Saúde Coletiva pela Universidade Federal de Santa Catarina (UFSC)

Email: denisbraga.mfc@gmail.com

Icaró Goes Rozzetti, Matheus Gonçalves Pereira, Erik Luiz Bonamigo, Emanuelle Mozzer e Karen Bonatto - Acadêmicos do curso de Medicina da Universidade do Oeste de Santa Catarina (UNOESC)

Tabela 1. Comparação dos sintomas da febre por dengue, chikungunya e Zika.

Sintomas	Dengue	Chikungunya	Zika
Febre	++++	+++	+++
Mialgia/Artralgia	+++	++++	++
Edema de extremidades	0	0	++
Rash Maculopapular	++	++	+++
Dor retro-orbital	++	+	++
Conjuntivite	0	+	+++
Linfadenopatia	++	++	+
Hepatomegalia	0	+++	0
Leucopenia	+++	+++	0
Hemorragia	+	0	0

Fonte: IOOS et al (2014).

Tabela 2. Classificação das Malformações do Desenvolvimento Cortical

Malformações relacionadas com a proliferação ou apoptose neuronal ou glial

Redução da proliferação; aumento da apoptose ou proliferação; redução da apoptose com alteração do volume cerebral

Microcefalia com córtex normal a afilado

Microlisencefalia (microcefalia extrema com córtex espesso)

Microcefalia com extensa polimicrogiria

Macrocefalia

Proliferação anormal (tipos celulares anormais)

Não neoplásicos

Hamartomas corticais da esclerose tuberosa

Displasia cortical com células "em balão"

Hemimegalencefalia

Neoplásicos

DNET (tumor neuroepitelial disembrionário)

Ganglioglioma

Gangliocitoma

Malformações relacionadas com a migração neuronal anormal

Espectro lisencefalia/heterotopia subcortical em banda

Complexo lisencefalia "*cobb/estone*" / síndromes de distrofia muscular congênita

Heterotopia

Subependimária (periventricular)

Subcortical (diferente de heterotopia em banda)

Glioneuronal marginal

Malformações relacionadas com a organização cortical anormal (incluindo migração neuronal tardia)

Polimicrogiria e esquizencefalia

Síndromes de polimicrogiria bilaterais

Esquizencefalia (polimicrogiria com fendas)

Polimicrogiria ou esquizencefalia como parte de síndromes de Anomalias congênicas múltiplas / retardo mental

Displasia cortical sem células "em balão"

Microdisgenesia

Malformações do desenvolvimento cerebral sem outras classificações

Malformações secundárias a erros inatos do metabolismo

Desordens do metabolismo mitocondrial e do piruvato

Distúrbios peroxissomais

Outras malformações não classificadas

Displasia sublobar

Fonte: Colégio Brasileiro de Radiologia e Diagnóstico por Imagem, 2012 (adaptado).