Residência RP Pediátrica
Publicação Oficial da Sociedade Brasileira de Pediatria

ATUALIZAÇÃO

Evidências de transmissão vertical de arbovírus

Evidence of vertical transmission of arboviruses

Monica Olimpia Dall´Oglio Poletti[1], Carolina Fernandes dos Santos Simões de Sousa[1], Márcia Galdino Sampaio[2]

Arbovírus são vírus transmitidos ao homem pela picada de vetores artrópodes hematófagos, pois parte do ciclo replicativo viral ocorre nesses artrópodes[1].

Existem mais de 500 espécies de arbovírus, das quais em torno de 150 podem causar doenças no homem. Esses arbovírus constituem importante problema de saúde pública mundial[1].

Nos países tropicais, as condições como ocupação desordenada de áreas urbanas, falta de saneamento básico e desmatamentos favorecem à proliferação de dois vetores muito competentes na transmissão desses vírus: *Aedes aegypti* e *Aedes albopictus*[1].

A reintrodução no Brasil dos vírus da dengue na década de 1980 e a introdução do vírus Chikungunya, em 2014, bem como do vírus Zika, em 2015, gerou no país grandes epidemias, com elevadas taxas de mortalidade e morbidade.

Um dos quadros mais dramáticos que vem sendo relacionado à introdução do Zika vírus no Brasil é o surto de microcefalia em crianças. Em novembro, o Ministério da Saúde confirmou a presença, através de RT-PCR (reação em cadeia da polimerase via transcriptase reversa) do vírus Zika no líquido amniótico de duas gestantes cujos fetos apresentavam microcefalia[2].

São poucos os estudos sobre o vírus Zika na literatura, sendo o primeiro grande surto descrito na Micronésia em 2007[3]. Desta forma, diante de muitas dúvidas em relação à gênese do surto de microcefalia no país, o artigo tem por objetivo descrever evidências de transmissão vertical de arbovírus como dengue, Chikungunya e Zika vírus.

As consequências relatadas da infecção materna por alguns arbovírus incluem a transmissão placentária, o abortamento, as malformações congênitas, os natimortos, o crescimento intrauterino restrito e o trabalho de parto prematuro.

Chikungunya (CHIKV)

O Chikungunya (CHIKV) é um RNA vírus da família *Togaviridae* do gênero *Alphavirus.* A transmissão vertical do vírus foi relatada no surto das Ilhas Reunião em 2005-2006, tendo ocorrido apenas três casos de infecção fetal no início do segundo trimestre. Os outros casos ocorreram em bebês sintomáticos após o nascimento com a hipótese de a transmissão vertical ter sido por meio da mistura de sangue materno-fetal durante o trabalho de parto[4].

Em um estudo realizado entre 1400 grávidas, verificou-se que 658 foram infectadas pelo CHIKV (diagnosticado por RT-PCR ou sorologia). A infecção materna ocorreu no primeiro trimestre em 15% dos casos, no segundo em 59% e em 26% no terceiro. Houve cinco natimortos e cinco abortamentos[4].

Foram realizados exames histopatológicos em 624 placentas de gestantes infectadas e RT-PCR nas placentas e nos líquidos amnióticos das mães sintomáticas no parto. Observaram-se evidências de infecção viral em apenas uma placenta na qual também houve transmissão intrauterina, demonstrando que a passagem transplacentária do vírus é rara. O RT-PCR foi realizado em apenas um caso dos abortamentos, tendo sido negativo. Em três dos cinco natimortos, o RT-PCR foi realizado na placenta ou no líquido amniótico, sendo positivo em dois casos (os sintomas maternos ocorreram 25 e 70 dias antes das perdas fetais)[4].

[1] Médica Residente do segundo ano do Programa de Infectologia Pediátrica do Hospital Federal dos Servidores do Estado. MS. RJ, Rio de Janeiro, RJ, Brasil.
[2] Pediatra. Infectologista Pediátrica. Hospital Federal dos Servidores do Estado. MS. RJ. Mestre em Medicina (Doenças Infecciosas e Parasitárias)/ Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ), Rio de Janeiro, RJ, Brasil.

Endereço para correspondência:
Marcia Galdino Sampaio.
Hospital Federal dos Servidores do Estado (HFSE). Rua Sacadura Cabral, nº 178, Rio de Janeiro, RJ, Brasil. CEP: 20221-903.

Residência Pediátrica 2016;6(1):21-24.

O estudo observou um número maior de malformações congênitas em crianças de mães infectadas pelo vírus quando comparadas às mães não infectadas (19% *vs*. 15%), entretanto, essa diferença não teve significância estatística pelo pequeno número de mães infectadas durante o primeiro trimestre. A evolução materna e neonatal foi semelhante nos dois grupos e as crianças foram acompanhadas até os 2 anos de idade[4].

Touret et al.[5] descreveram três casos de transmissão intraútero do CHIKV entre 12 e 15 semanas de gestação resultando em perdas fetais. O RT-PCR foi positivo no líquido amniótico dos três fetos, bem como no cérebro e na placenta de dois fetos. Não houve malformações.

Robillard et al.[6] relataram neonatos com quadros graves de meningoencefalite e coagulação intravascular disseminada cujas mães apresentaram viremia e febre no intraparto.

A transmissão vertical do CHIKV é rara antes de 22 semanas de gestação, e estudos, também com modelos animais, demonstram uma não permissividade à passagem do vírus pela barreira placentária durante exposição antes do parto. Entretanto, se o feto for acometido nesse período os relatos são de perdas fetais. Após 22 semanas, a infecção ocorre mais em mães que estão com viremia durante o parto. Ainda não se conhece a patogenia da transmissão placentária[4].

Dengue

A dengue perinatal pode causar sofrimento fetal, prematuridade e morte intraútero; sendo assim, a identificação precoce dessa condição é crucial para prevenir o desenvolvimento de complicações[7-9].

As alterações do endotélio dos vasos da placenta, com aumento da permeabilidade vascular, podem levar a perdas fetais[9]. A taxa de transmissão vertical entre os estudos variou de 1,6% a 10,5% e a diferença pode ser atribuída ao nível de gravidade da doença materna[9].

Sharma & Gulati[10] relataram incidência aumentada de malformações do tubo neural em mulheres infectadas até a 10ª semana de gestação, mas essa associação também foi referida em outras doenças febris, acreditando-se ser mais pela pirexia do que por efeito teratogênico do vírus[9,10].

Os sintomas na gestante e no recém-nascido (RN) variam, mas, em geral, os sintomas mais comuns são a febre e a trombocitopenia[7]. A gravidade do quadro na grávida é variável, mas há relatos na literatura de casos indistinguíveis da síndrome HELLP (hemólise, elevação de enzimas hepáticas e plaquetopenia)[7,9,11]. A imunopatogênese da transmissão vertical da dengue ainda não está bem estabelecida. A transmissão pode ocorrer principalmente se a mãe apresentar dengue próximo ao parto e o intervalo de tempo entre o início da febre na gestante e no RN variar entre 1 a 13 dias (média de 7 dias)[7].

Quando o quadro clínico na mãe ocorre próximo ao termo ou ao parto e não há tempo para produção materna de anticorpos protetores, a doença fetal ou neonatal pode ser grave[9]. Autores relatam um aumento da incidência de malformações do tubo neural em RN cujas mães apresentaram dengue no primeiro trimestre de gravidez. Há também relatos de prematuridade e de baixo peso. Complicações hemorrágicas nos RN não são comumente observadas, apesar da plaquetopenia. Sequelas a longo prazo não foram evidenciadas[9].

A transmissão da dengue através do leite materno foi sugerida por alguns autores, tendo em vista que o vírus foi detectado no leite materno durante infecção materna aguda de dengue. A transmissão através do leite materno de outros flavivírus, como o vírus do Nilo Ocidental e da febre amarela, já foi descrita[12].

Além de rara[13], sugere-se que a transmissão vertical por dengue seja subdiagnosticada. A doença manifesta-se no neonato inicialmente com um quadro clínico semelhante a sepse neonatal[7].

Na presença do parto iminente, o RN deve ser cuidadosamente acompanhado em sua evolução clínica até a segunda semana de vida[7].

Vírus Zika

O vírus Zika pertence ao gênero flavivírus, família flaviridae e sua presença no Brasil (em 18 estados, sobretudo do Nordeste) tem sido comprovada laboratorialmente por RT-PCR desde fevereiro de 2015. Não há testes sorológicos comerciais disponíveis para a detecção de anticorpos específicos para o vírus Zika e há a possibilidade de reação cruzada dos testes com os outros flavivírus[2].

A transmissão autóctone do vírus no Brasil foi confirmada em maio de 2015. A análise filogenética do vírus encontrado mostrou grande semelhança com a linhagem Asiática[2].

De acordo com relatos do Ministério da Saúde, estima-se que houve entre 497.593 a 1.482.701 de casos de Zika vírus no Brasil em 2015[2,14].

Entre 2010 e 2014, foram relatados cerca de 200 casos de microcefalia por ano. No final de novembro de 2015, o número aumentou para 1248 casos suspeitos, sendo 646 no estado de Pernambuco[2].

Em novembro de 2015, o Ministério da Saúde relatou a presença do genoma do Zika vírus por PCR-RT em amostra de líquido amniótico de duas mulheres cujos fetos apresentavam microcefalia na Paraíba. Essas gestantes referiram sintomas compatíveis com a infecção pelo vírus na 18º e 19º semana de gestação. Na 20º semana, a ultrassonografia fetal evidenciou calcificações cerebrais e houve confirmação da microcefalia na 28º semana. Não foi detectado o genoma viral em amostras de sangue e urina dessas mães na 28º semana, porém o líquido amniótico foi positivo, mostrando uma carga viral muito mais elevada do que a encontrada em amostra sérica durante a infecção aguda em um adulto. Acredita-se que o maior risco de malformações fetais esteja associado à infecção materna no primeiro trimestre[14].

O genoma do vírus também foi encontrado no sangue e em fragmentos de tecido de um neonato que nasceu com microcefalia e outras malformações e que foi a óbito no quinto minuto de vida no estado do Pará[14].

Observou-se também o aumento do número de malformações do sistema nervoso central (n = 17) em fetos e neonatos na Polinésia Francesa em 2015, coincidindo com o surto de Zika vírus na região em 2014-2015[14].

Nenhuma das mães dos fetos com malformações relatou sinais ou sintomas compatíveis com Zika vírus na gestação, porém quatro mulheres tiveram sorologia positiva (IgG) para flavivírus, sugerindo a possibilidade de infecção assintomática pelo Zika vírus[2].

As alterações mais encontradas na tomografia de crânio ou ultrassonografia transfontanela dos neonatos com microcefalia no Brasil foram sinais inespecíficos de uma encefalite com destruição cerebral, calcificações, dilatação ventricular, atrofia cerebral e lisencefalia[2].

Há evidências de transmissão vertical do Zika vírus no periparto de mães com viremia. Um estudo evidenciou a presença de fragmentos virais no leite materno, mas não foi observada replicação do vírus e transmissão da doença por essa via[2].

A maioria das pessoas infectadas são assintomáticas (20% sintomáticas). Após 3 a 12 dias da picada do mosquito, podem ocorrer os seguintes sinais e sintomas: febre baixa e exantema maculopapular (em 90 a 100% dos casos), conjuntivite não purulenta (50 a 90% dos casos), artralgias e mialgia leve, mal-estar, cefaleia, dor abdominal, náuseas e vômitos, dentre outros. O início da febre é mais agudo e com duração mais curta (um a dois dias) quando comparado aos casos de dengue e não foram observados sangramentos ou quadro de choque no Zika vírus[2].

Não há tratamento específico. Recomenda-se repouso, uso de paracetamol ou acetaminofen para controlar a febre, anti-histamínicos para o alívio do prurido e aumento da ingesta hídrica e reposição das perdas[2].

Segundo o manual do Ministério da Saúde, as vigilâncias dos estados e municípios deverão realizar a notificação dos seguintes casos de Zika vírus[2]:

1. Gestante com possível infecção pelo vírus.
2. Feto com alterações do sistema nervoso central possivelmente relacionada a infecção pelo vírus durante a gestação.
3. Aborto espontâneo decorrente de possível associação com infecção pelo vírus durante a gestação.
4. Natimorto decorrente de possível infecção pelo vírus durante a gestação.
5. Recém-nascido vivo (RNV) com microcefalia possivelmente associada a infecção pelo vírus durante a gestação.

GESTANTE COM POSSÍVEL INFECÇÃO PELO VÍRUS ZIKA

Caso suspeito

Toda grávida, em qualquer idade gestacional, com doença exantemática aguda, excluídas outras hipóteses de doenças infecciosas e causas não infecciosas conhecidas.

Caso confirmado

Toda grávida, em qualquer idade gestacional, com doença exantemática aguda, excluídas outras hipóteses de doenças infecciosas e causas não infecciosas conhecidas, com diagnóstico laboratorial conclusivo para vírus Zika.

NEONATO VIVO COM MICROCEFALIA POSSIVELMENTE ASSOCIADA A INFECÇÃO PELO VÍRUS ZIKA DURANTE A GESTAÇÃO

Caso suspeito

Recém-nascido vivo com menos de 37 semanas de idade gestacional, apresentando medida do perímetro cefálico abaixo do percentil 3, segundo a curva de Fenton, para o sexo.

Recém-nascido vivo com 37 semanas ou mais de idade gestacional, apresentando medida do perímetro cefálico menor ou igual a 32 cm, segundo as referências da OMS, para o sexo.

Caso confirmado

Recém-nascido vivo de qualquer idade gestacional, classificado como caso suspeito de microcefalia possivelmente associada com infecção pelo vírus Zika, em que tenha sido identificado o vírus Zika em amostras do RNV ou da mãe (durante a gestação).

O protocolo de vigilância e resposta à ocorrência de microcefalia relacionada à infecção pelo vírus Zika do Ministério da Saúde-2015 orienta a notificação dos casos, a coleta de espécimes clínicos da gestante e do neonato e o envio desses materiais aos laboratórios de referência[2].

A microcefalia pode ser multifatorial, com fatores ambientais e genéticos envolvidos[2]. Apesar de várias evidências da relação entre a infecção do vírus Zika e os casos de microcefalia no Brasil, mais estudos são necessários para a compreensão da patogenicidade viral e de outros fatores que possam interferir na taxa de transmissão vertical (fatores do vírus - como carga viral e virulência, fatores do hospedeiro como presença de outras doenças de base, carência de algum micronutriente, idade gestacional no momento da infecção, etc.), e no desfecho clínico da gestação e no concepto.

Desta forma, é importante a notificação dos casos definidos e o preenchimento do instrumento de coleta de dados da gestante e do neonato. Tal instrumento contempla dados como: exposição a substâncias teratogênicas, infecções, história patológica pregressa e atual da gestante

e outras variáveis que irão contribuir para um melhor esclarecimento desse evento (microcefalia e vírus Zika) considerado inédito na literatura.

REFERÊNCIAS

1. Lopes N, Linhares REC, Nozawa C. Características gerais e epidemiologia dos arbovírus emergentes no Brasil. Rev Pan-Amaz Saude. 2014; 5(3):55-64. DOI: http://dx.doi.org/10.5123/S2176-62232014000300007
2. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. Protocolo de vigilância e resposta à ocorrência de microcefalia relacionada à infecção pelo vírus Zika. - Brasília: Ministério da Saúde, 2015. 55p. Acesso: www.saude.gov.br/svs
3. Hayes EB. Emerg Infect Dis. Zika Virus Outside Africa. 2009 Sep; 15(9): 1347-1350. DOI:http://dx.doi.org/10.3201/eid1509.090442
4. Fritel X, Rollot O, Gérardin P, Gauzere BA, Bideault J et al. Chikungunya Virus Infection during Pregnancy, Réunion, France, 2006. Emerging Infectious Diseases www.cdc.gov/eid Vol. 16, No. 3, March 2010. DOI:http://dx.doi.org/10.3201/eid1604.091403
5. TouretY, Randrianaivo H, Michault A, Kauffmann E, Lenglet Y, Barau G, Fourmaintraux A. Early maternal-fetal transmission of the Chikungunya virus. Presse Med. 2006 Nov; 35(11 Pt1):1656-8. DOI: http://dx.doi.org/10.1016/S0368-2315(06)76447-X
6. Robillard PY, Boumahni B, Gérardin P, Michault A, Fourmaintraux A, Schuffenecker I, Carbonnier M, Djémili S, Choker G, Roge-Wolter M, Barau G. Vertical maternal fetal transmission of the chikungunya virus. Ten cases among 84 pregnant women. Press Med.2006; 35: 785-8. DOI: http://dx.doi.org/10.1016/S0755-4982(06)74690-5
7. Maroun SLC, Marliere RCC, Barcellus RC, Barbosa CN, Ramos JRM, Moreira MEL. Case Report: Vertical Dengue Infection. J Pediatr. Rio de Janeiro 2008; 84(6):556-559.
8. Lokuarachchi SK, Jayasekara JVGM. Perinatal Dengue Infection due to Vertical Transmission. Sri Lanka Journal of Child Health 2007; 36: 146-147.
9. Kariyawasam S, Senanayake H. Dengue infections during pregnancy: case series from a tertiary care hospital in Sri Lanka. J Infect Dev Ctries. 2010; 4(11):767-775.
10. Sharma JB, Gulati N. Potential relationship between dengue fever and neural tube defects in a northern district of India. Int J Gynaecol Obstet. 1992; 39:291-5. DOI: http://dx.doi.org/10.1016/0020-7292(92)90260-P
11. Agrawal P, Garg R, Srivastava S, Verma U, Rani R.Obstetrics and Gynecology Pregnancy Outcome in Women with Dengue Infection in Northern India.. Indian Journal of Clinical Practice. 2014 April; 24(11):1053-56.
12. Barthel A, Gourinat AC, Cazorla C, Joubert C, Dupont-Rouzeyrol M, Descloux E. Breast Milk as a Possible Route of Vertical Transmission of Dengue Virus? Clinical Infectious Diseases. 2013; 57(3): 415-417.
13. Sinhabahu VP, Sathananthan R, Malavige GN. Perinatal Transmission of Dengue: A Case Report. BMC Research Notes. 2014; 7:795.
14. 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.