



**Tradução para o português (Brasil):** Wellington P. Martins de Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto (USP) - Brasil

### Orientação Provisória da ISUOG sobre ultrassonografia para a infecção pelo vírus Zika na gravidez: informações para os profissionais de saúde

Em resposta as declarações da Organização Mundial de Saúde (OMS) e as preocupações internacionais sobre a epidemia de vírus Zika (ZIKV), ISUOG está publicando a seguinte orientação para ultrassonografia durante a gravidez:

Com a incerteza atual sobre muitos aspectos do diagnóstico e curso clínico da infecção ZIKV na gravidez, informação potencialmente valiosa pode ser obtida pelos praticantes de ultrassonografia que podem ajudar no aconselhamento de mulheres grávidas e melhorar ainda mais a nossa compreensão da fisiopatologia da infecção ZIKV na gravidez.

Esta afirmação não se destina a substituir a orientação provisória publicada anteriormente na avaliação e manejo de mulheres grávidas expostas ao ZIKV. Por conseguinte, deve ser considerado em conjunto com outros guias relevantes de organizações, tais como:

- Organização Mundial da Saúde (OMS): <http://www.who.int/emergencies/zika-virus/en/>
- Centro de Prevenção e Controle de Doenças (CDC): <http://www.cdc.gov/zika/pregnancy/index.html>
- Organização Pan-americana da Saúde (OPAS): <http://www.paho.org>
- Centro Europeu de Prevenção e Controle de Doenças (ECDC): [http://ecdc.europa.eu/en/healthtopics/zika\\_virus\\_infection/Pages/index.aspx](http://ecdc.europa.eu/en/healthtopics/zika_virus_infection/Pages/index.aspx)
- Saúde Pública da Inglaterra: <https://www.gov.uk/guidance/zika-virus>

### Introdução

Há um surto de infecção ZIKV nas Américas, Caribe e Pacífico Sul <sup>1,2</sup>. A infecção é transmitida principalmente pelo mosquito *Aedes*, apesar de um pequeno número de casos de transmissão sexual também terem sido relatados <sup>3</sup>. A ampla distribuição do mosquito, combinada com a falta de imunidade na população, levou à rápida evolução do surto.

A maioria dos casos de infecção ZIKV são autolimitados e sem sequelas, mas tem havido relatos de casos de doença de Guillain-Barre após a infecção. Além disso, series de casos de anomalias cerebrais e microcefalia em algumas áreas com transmissão ZIKV conhecidos têm sido relatados. Este aumento do número de crianças com microcefalia levou a um alto nível de preocupação entre as mulheres grávidas que vivem ou viajam para áreas endêmicas. ZIKV pode atravessar a placenta e foi detectada utilizando a reação em cadeia da polimerase (PCR) na análise de fluido amniótico de gravidezes afetadas com anormalidades estruturais do cérebro fetais e microcefalia <sup>4</sup>, e ZIKV foi isolado em amostra de cérebro post-mortem de um feto com microcefalia <sup>5</sup>. A relação causal entre a exposição intrauterina a ZIKV e microcefalia agora é provável, embora ainda não totalmente estabelecida <sup>6</sup>.

Deve ser lembrado que para que anomalias fetais sejam causadas por uma infecção congênita, são necessários vários passos: a exposição materna; infecção materna; infecção fetal; e susceptibilidade fetal. Como estes passos progridem na infecção pelo ZIKV não são conhecidos: nós não sabemos quantas mulheres expostas durante a gravidez são infectadas, quantas das pessoas infectadas transmitem para o feto, e qual proporção de fetos infectados sofrerão efeitos. É também importante notar que, embora microcefalia tenha sido observada, esta pode representar um caso extremo deste problema; além disso, a coexistência de outras anormalidades, embora desconhecida, é provável. A idade gestacional em que a infecção ocorre é importante em outras infecções congênitas, como citomegalovírus e toxoplasmose, e é provável que a infecção ZIKV seja mais grave se ocorrer no início da gravidez, embora os efeitos ao longo da gravidez não podem ser excluídos com confiança <sup>7</sup>.

Como a situação está evoluindo rapidamente, esta orientação será atualizada periodicamente.

## Diagnóstico

Orientações nacionais devem ser seguidas em relação ao teste. O parecer de um perito deve ser procurado a partir de laboratórios nacionais de referência. Em geral, é possível testar ZIKV no soro materno por PCR com transcrição reversa (RT-PCR) para a detecção específica de anticorpos IgM-ZIKA<sup>8,9</sup>. A limitação dos testes de RT-PCR é que ele pode detectar ZIKV apenas durante, ou imediatamente a seguir à infecção aguda. O teste IgM para ZIKV é problemático devido à reatividade cruzada com outros flavivírus e algumas imunizações. Isso pode levar a uma alta taxa de falsos positivos de testes serológicos ZIKV, mas resultados negativos são úteis para “descartar” uma infecção pelo ZIKV. A interpretação técnica de ambos é necessária e está fora do escopo deste guia.

## Algoritmo de conduta recomendado

Em mulheres grávidas com exposição ao ZIKA e sintomas, sorologia Flavivirus positiva ou infecção comprovada por ZIKA, ou naqueles com exposição e / ou sintomas, mas que não tiveram resultados de sorologia positiva, encaminhamento para avaliação ultrassonográfica detalhada é recomendado.

### 1. Determinação precisa da idade gestacional

A estimativa precisa da idade gestacional (IG) é muito importante, a fim de traçar o crescimento fetal de forma adequada, em especial, da circunferência craniana (CC). Portanto, deve ser realizada uma avaliação cuidadosa dos resultados existentes.

- Comprimento cabeça nádega (CCN) avaliado antes de 14 semanas é o método mais preciso para avaliação da IG.
- Se este dado não estiver disponível, uma história cuidadosa deve ser tomada para estabelecer o último período menstrual e comparar com o primeiro exame de ultrassonografia disponível.
- A utilização do CC para a estimativa da IG, especialmente, no terceiro trimestre, deve ser evitada.

### 2. Ultrassonografia inicial

Deve ser realizada logo no encaminhamento. No mínimo, deve-se avaliar.

Nos casos encaminhados < 14 semanas de IG:

- Medida do CCN, diâmetro biparietal (DBP) e CC.
- Avaliação da anatomia fetal<sup>10</sup>.

Nos casos encaminhados ≥ 14 semanas de IG:

- biometria fetal, incluindo DBP, CC, circunferência abdominal (CA) e comprimento do fêmur (CF)<sup>10,11</sup>.
- Avaliação da anatomia fetal<sup>11</sup>.
- Medição dos ventrículos laterais e do diâmetro transcerebelar (DTC)<sup>12</sup>.
- Além disso, e até que o problema seja mais bem compreendido, deve-se avaliar achados associados a outras infecções congênicas, como a presença de calcificações, ecogenicidades periventricular e intraventricular e ventrículos laterais de forma irregular<sup>13</sup>.

### 3. Ultrassonografias subsequentes

Não se sabe se, ou quando, sinais fetais ocorrem após a infecção materna pelo ZIKV. Dadas as incertezas acerca do diagnóstico, o consenso deste grupo é:

- A avaliação cuidadosa da disponibilidade de recursos deve ser realizada, a fim de evitar a perda de importantes exames de ultrassonografia de rotina para a população de mulheres não expostas ao ZIKV.
- Em termos globais, a avaliação por ultrassonografia como descrito acima, deve ser realizada a cada 4-6 semanas, se os recursos locais permitirem. Dado que o crescimento durante o período é particularmente relevante para o diagnóstico, um intervalo de 6 semanas é mais provável para produzir um diagnóstico robusto e reduzir as taxas de falso-positivos, mas isso precisa ser equilibrado com diagnóstico mais tardio.

### 4. Variações do normal

Se a avaliação ultrassonográfica mostrar uma CC 2 DP ou mais abaixo da média esperada para a IG, ou alguma anomalia do cérebro fetal (como calcificações intracranianas ou ventriculomegalia), deve-se encaminhar a paciente para um centro especializado para avaliação detalhada, incluindo neurosonografia do cérebro fetal<sup>12</sup>.

A maioria dos fetos nos quais o único achado é uma redução do CC (2 DP abaixo da média) provavelmente representam apenas a extremidade inferior da distribuição normal da população. Uma reavaliação com intervalo de 2-3 semanas deve ser agendada para confirmação<sup>14,15</sup>.

Dada a atual incerteza, evidências e experiências a partir de achados de imagem pré-natal em outras infecções existentes devem ser levados em consideração; margens ventriculares de forma irregular, ecogenicidade periventricular aumentada com ou sem lesões císticas, septo intraventricular, calcificações, disgenesia do corpo caloso ou do verme cerebelar, DCT pequeno, cisterna magna aumentada e/ou aumento da quantidade de líquido cefalorraquidiano em torno do cérebro<sup>4,13</sup>.

Nos casos em que as varreduras subsequentes mostram um baixo crescimento do CC, abaixo de - 3 DP da média, ou naqueles com anormalidades cerebrais definitivas, uma avaliação mais aprofundada deve incluir o seguinte:

- Análise das vantagens e riscos de uma amniocentese para ZIKV por RT-PCR. Aconselhamento de um especialista/virologista deve ser procurado antes de qualquer tal procedimento. A mãe deve estar ciente de que a sensibilidade e especificidade deste teste para a detecção de infecção congênita não é conhecida, assim como a probabilidade do feto ser afetado. No entanto, no caso de uma anormalidade do cérebro fetal detectado na ultrassonografia e um teste positivo para ZIKV por RT-PCR, a probabilidade de associação é elevada.

- Considerar a realização de ressonância magnética fetal, que pode detectar anormalidades não detectáveis à ultrassonografia.

Dependendo das leis locais, a interrupção da gravidez pode ser discutida, com base na IG e na gravidade dos achados. Todas as incertezas quanto à condição devem ser esclarecidas.

### 5. Avaliação pós-natal

Deve ser realizada a mensuração padronizada da CC e avaliadas em gráficos que levem em conta a IG ao nascimento e sexo<sup>16,17</sup>. A utilização de um único ponto de corte, independentemente da IG não é recomendada<sup>18</sup>.

Quando houve confirmação laboratorial de infecção ZIKV materno ou fetal<sup>8</sup>:

- Deve-se considerar a realização de exame histopatológico e testes para ZIKV no tecido placentário e no sangue do cordão umbilical.

- Os bebês devem ser seguidos na infância para identificar sinais relacionados à infecção congênita por ZIKV.

### Grupo de Resposta Rápida ao ZIKV da ISUOG

Esta orientação provisória foi produzido pelo Grupo de Resposta Rápida ao ZIKV da ISUOG, cujos os membros são:

**A. T. Papageorghiou**, Fetal Medicine Unit, St George's University Foundation Hospitals NHS Trust, London, and Nuffield Department of Obstetrics and Gynaecology, University of Oxford, Oxford, UK

**B. Thilaganathan**, Fetal Medicine Unit, St George's University Foundation Hospitals NHS Trust, London, UK

**C. M. Bilardo**, Department of Obstetrics, University Medical Centre Groningen, University of Groningen, Groningen, The Netherlands

**A. Ngu**, East Melbourne Ultrasound, East Melbourne, VIC, Australia

**G. Malinger**, Division of Ultrasound in Obstetrics & Gynecology, Lis Maternity Hospital, Tel Aviv Sourasky Medical Center, Sackler Faculty of Medicine, Tel Aviv University, Tel Aviv, Israel

**M. Herrera**, Maternal Fetal Medicine Department, Colombian University Clinic, Colsanitas Clinic, Bogota, Colombia

**L. J. Salomon**, Department of Obstetrics and Maternal- Fetal Medicine, Necker-Enfants Malades Hospital, Assistance Publique-Hôpitaux de Paris, Université Descartes, Paris, France

**L. E. Riley**, Obstetrics and Gynecology, Massachusetts General Hospital, Boston, MA, USA

**J. A. Copel**, Department of Obstetrics, Gynecology and Reproductive Sciences, Yale School of Medicine, New Haven, CT, USA

### Citação

Este guia provisório deve ser citado como: 'Papageorghiou AT, Thilaganathan B, Bilardo CM, Ngu A, Malinger G, Herrera M, Salomon LJ, Riley LE, Copel JA. ISUOG Interim Guidance on ultrasound for Zika virus infection in pregnancy: information for healthcare professionals. *Ultrasound Obstet Gynecol*. DOI: 10.1002/uog.15896'

### Referências

1. European Centre for Disease Prevention and Control. Rapid risk assessment: Zika virus epidemic in the Americas: potential association with microcephaly and Guillain-Barré syndrome – 10 December 2015. Stockholm: ECDC; 2015. <http://ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/zika-virus-americas-association-with-microcephaly-rapid-risk-assessment.pdf>[http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/204348/1/zikasitrep\\_5Feb2016\\_eng.pdf?ua=1](http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/204348/1/zikasitrep_5Feb2016_eng.pdf?ua=1) [Accessed 7 February 2016].

2. World Health Organization. Zika situation report. Situation report: Neurological syndrome and congenital anomalies. [http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/204348/1/zikasitrep\\_5Feb2016\\_eng.pdf?ua=1](http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/204348/1/zikasitrep_5Feb2016_eng.pdf?ua=1) [Accessed 7 February 2016].
3. Oster AM, Brooks JT, Stryker JE, Kachur RE, Mead P, Pesik NT, Petersen LR. Interim guidelines for prevention of sexual transmission of Zika virus - United States, 2016. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2016; **65**: 120 – 121.
4. Oliveira Melo AS, Malinger G, Ximenes R, Szejnfeld PO, Alves Sampaio S, Bispo de Filippis AM. Zika virus intrauterine infection causes fetal brain abnormality and microcephaly: tip of the iceberg? *Ultrasound Obstet Gynecol* 2016; **47**: 6 – 7.
5. Mlakar J, Korva M, Tul N, Popović M, Poljšak-Prijatelj M, Mraz J, Kolenc M, Resman Rus K, Vesnaver Vipotnik T, Fabjan Vodusek V, Vizjak A, Pižem J, Petrovec M, Avšič Županc T. Zika Virus Associated with Microcephaly. *N Engl J Med* 2016 Feb 10 [Epub ahead of print].
6. Victora CG, Schuler-Faccini L, Matijasevich A, Ribeiro E, Pessoa A, Barros FC. Microcephaly in Brazil: how to interpret reported numbers? *Lancet* 2016; **387**: 621 – 624.
7. Schuler-Faccini L, Ribeiro EM, Feitosa IM, Horovitz DD, Cavalcanti DP, Pessoa A, Doriqui MJ, Neri JI, Neto JM, Wanderley HY, Cernach M, El-Husny AS, Pone MV, Srao CL, Sanseverino MT; Brazilian Medical Genetics Society – Zika Embryopathy Task Force. Possible association between Zika virus infection and microcephaly - Brazil, 2015. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2016; **65**: 59 – 62.
8. Royal College of Obstetricians & Gynaecologists. Interim RCOG/RCM/ PHE/HPS clinical guidelines on Zika Virus Infection in Pregnancy: Information for Healthcare Professionals. <https://www.rcog.org.uk/globalassets/documents/news/zika-virus-interim-guidelines.pdf>.
9. <https://www.cdc.gov/zika/hc-providers/diagnostic.html> [Accessed 7 February 2016].
10. Salomon LJ, Alfirevic Z, Bilardo CM, Chalouhi GE, Ghi T, Kagan KO, Lau TK, Papageorghiou AT, Raine-Fenning NJ, Stirnemann J, Suresh S, Tabor A, Timor-Tritsch IE, Toi A, Yeo G. ISUOG practice guidelines: performance of first-trimester fetal ultrasound scan. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2013; **41**: 102 – 113.
11. Salomon LJ, Alfirevic Z, Berghella V, Bilardo C, Hernandez-Andrade E, Johnsen SL, Kalache K, Leung KY, Malinger G, Munoz H, Prefumo F, Toi A, Lee W; ISUOG Clinical Standards Committee. Practice guidelines for performance of the routine mid-trimester fetal ultrasound scan. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2011; **37**: 116 – 126.
12. International Society of Ultrasound in Obstetrics & Gynecology Education Committee. Sonographic examination of the fetal central nervous system: guidelines for performing the 'basic examination' and the 'fetal neurosonogram'. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2007; **29**: 109 – 116.
13. Malinger G, Lev D, Zahalka N, Ben Aroia Z, Watemberg N, Kidron D, Sira LB, Lerman-Sagie T. Fetal cytomegalovirus infection of the brain: the spectrum of sonographic findings. *Am J Neuroradiol* 2003; **24**: 28 – 32.
14. Deloison B, Chalouhi GE, Bernard JP, Ville Y, Salomon LJ. Outcomes of fetuses with small head circumference on second-trimester ultrasonography. *Prenat Diagn* 2012; **32**: 869 – 874.
15. Leibovitz Z, Daniel-Spiegel E, Malinger G, Haratz K, Tamarkin M, Gindes L, Ben-Sira L, Lev D, Shapiro I, Bakry H, Weizman B, Zreik A, Egenburg S, Arad A, Tepper R, Kidron D, Lerman-Sagie T. Microcephaly at birth – the accuracy of three references for fetal head circumference. How can we improve prediction? *Ultrasound Obstet Gynecol* 2015 Oct 29. DOI: 10.1002/uog.15801. [Epub ahead of print].
16. World Health Organization. The WHO Child Growth Standards. <http://www.who.int/childgrowth/standards/en/>. [Accessed 26 February 2016].
17. Villar J, Cheikh Ismail L, Victora CG, Ohuma EO, Bertino E, Altman DG, Lambert A, Papageorghiou AT, Carvalho M, Jaffer YA, Gravett MG, Purwar M, Frederick IO, Noble AJ, Pang R, Barros FC, Chumlea C, Bhutta ZA, Kennedy SH; International Fetal and Newborn Growth Consortium for the 21st Century (INTERGROWTH-21st). International standards for newborn weight, length, and head circumference by gestational age and sex: the Newborn Cross-Sectional Study of the INTERGROWTH-21st Project. *Lancet* 2014; **384**: 857 – 868.
18. World Health Organization. Assessment of infants with microcephaly in the context of Zika virus. Interim guidance. <http://www.who.int/csr/resources/publications/zika/assessment-infants/en/> [Accessed 26 February 2016].