



CENTRO UNIVERSITÁRIO DE ANÁPOLIS –  
UniEVANGÉLICA  
CURSO DE MEDICINA

**ASPECTOS MORFOLÓGICOS PLACENTÁRIOS NA  
GESTAÇÃO COM SUSPEITA DE ZIKA VÍRUS**

André Guimarães Araujo

Catarina Mathias Di Guimarães de Aquino

Diego Queiroz Santana de Souza

Luiz Paulo Ribeiro

Marcelo Augusto de Almeida Jesus

Anápolis-GO

2018

André Guimarães Araujo  
Catarina Mathias Di Guimarães de Aquino  
Diego Queiroz Santana de Souza  
Luiz Paulo Ribeiro  
Marcelo Augusto de Almeida Jesus

**ASPECTOS MORFOLÓGICOS PLACENTÁRIOS NA  
GESTAÇÃO COM SUSPEITA DE ZIKA VÍRUS**

Trabalho de Curso apresentado à disciplina de Iniciação Científica do Curso de Medicina da UniEVANGÉLICA, sob a orientação do Prof. Ms. Denis Masashi Sugita.

Anápolis-GO

2018



## RESUMO

O Zika vírus (ZIKV) é um flavivirus transmitido, principalmente, pela picada do mosquito do gênero *Aedes* e tem merecido atenção no âmbito da saúde, na contemporaneidade. Essa virose, em tese, tem uma clínica muito similar a outras viroses, como Dengue e Chikungunya. Causa febre, mal-estar, edema e dores articulares. Entretanto, no período gestacional, a infecção pelo ZIKV tem se mostrado muito agressiva ao feto, sobretudo na formação do seu sistema nervoso central. Como essa transmissão é dada via vertical, estudar as alterações morfológicas e anatomopatológicas das placentas de gestantes que se infectaram com o vírus se torna essencial e configura-se, portanto, como o objetivo deste trabalho. Para entender melhor essas alterações, realizou-se um estudo, observacional e retrospectivo, a partir da análise de laudos de placentas avaliadas no Hospital das Clínicas de Goiás (HC-UFG). 34 placentas foram incluídas, sendo estratificadas em 3 grupos (1: Infecção por ZIKV confirmada, 2: Infecção por ZIKV suspeita clínico-morfológicamente, 3: Sem suspeita de infecção por ZIKV). Os resultados mostram que as principais alterações morfológicas placentárias descritas na literatura não são específicas, sendo necessária a padronização dos critérios para diagnóstico placentário de infecção por ZIKV.

**Palavras Chave:** Zika vírus. Gestação. Placentas. Alterações morfológicas. Microcefalia.

## ABSTRACT

The Zika virus (ZIKV) is a flavivirus that is spread primarily by the bite of the *Aedes* mosquito genus and has received attention, nowadays, by the health system. This disease has a very similar clinic of other viral diseases, such as Dengue and Chikungunya. It causes fever, malaise, swelling and joint pain. However, during pregnancy, the infection by the ZIKV has been very aggressive to the fetus, especially to its central nervous system. Because of the vertical route transmission, studying the morphological and pathological changes in the placentas of pregnant women who become infected with the virus, becomes essential and is the goal of this work. To better understand these alterations, an observational and retrospective study was carried out, based on the analysis of placenta reports evaluated at the Hospital das Clínicas de Goiás (HC-UFG). 34 placentas were included and were stratified into 3 groups (1: ZIKV infection confirmed, 2: ZIKV infection suspected clinically-morphologically, 3: No suspicion of ZIKV infection). The results show that the main placental morphological changes described in the literature are not specific, and it is necessary to standardize the criteria for placental diagnosis of ZIKV infection.

**Keywords:** Zika virus. Gestation. Placentas. Morphological changes. Microcephaly.

## SUMÁRIO

<b>1. Introdução .....</b>	<b>8</b>
<b>2. Problema.....</b>	<b>8</b>
<b>3. Hipótese.....</b>	<b>8</b>
<b>4. Justificativa.....</b>	<b>9</b>
<b>5. Revisão de Literatura .....</b>	<b>10</b>
5.1. Conceito.....	10
5.2. Etiologia .....	10
5.3. Transmissão .....	11
5.4. Epidemiologia.....	12
5.5. Patogênese e Fisiopatologia.....	14
5.5.1. Hipótese da ação direta.....	14
5.5.2. Hipótese da intermediação placentária .....	16
5.5.3. Hipótese das células de Hofbauer.....	16
5.6. Manifestações clínicas .....	18
5.6.1. Manifestações gerais.....	18
5.6.2. Manifestações verticais.....	19
5.7. Diagnóstico .....	20
5.7.1. Definição de caso suspeito de zika .....	21
5.7.2. Definição de caso confirmado de zika.....	22
5.7.3. Definição de caso notificado .....	22
5.7.4. Diagnóstico diferencial.....	23
5.8. Tratamento.....	25
<b>6. Objetivos .....</b>	<b>26</b>
6.1. Objetivo geral .....	26
6.2. Objetivos específicos .....	<b>Erro! Indicador não definido.</b>
<b>7. Metodologia .....</b>	<b>26</b>
7.1. Delineamento.....	26
7.2. Cenário.....	26
7.3. Amostra .....	27
7.4. Coleta de dados.....	28
7.5. Método de avaliação dos dados .....	28

7.6. Aspectos éticos .....	28
<b>8. Resultados.....</b>	<b>29</b>
<b>9. Discussão.....</b>	<b>36</b>
<b>10. Considerações finais .....</b>	<b>37</b>
<b>11. Referências .....</b>	<b>40</b>

## 1. INTRODUÇÃO

O Zika vírus (ZIKV) é um flavivirus transmitido, principalmente, pela picada do mosquito do gênero *Aedes* que tem merecido atenção no âmbito da saúde contemporânea. A virose causada pelo vírus, em tese, tem uma clínica muito similar a outras viroses, como Dengue e Chikungunya, causando febre, mal-estar, edema e dores articulares. Esse aspecto dos achados clínicos, associado ao fato de parte dos pacientes apresentarem sintomas leves e não procurarem atendimento médico, somado à indisponibilidade de testes diagnósticos específicos nas unidades hospitalares, contribui para a subnotificação dos casos e desconhecimento da real incidência da doença. (LUZ et al., 2015; ZARA et al., 2016).

Mesmo que, em adultos, a infecção pelo ZIKV não apresente alto índice de gravidade, no período gestacional, ela tem se mostrado muito agressiva ao feto, sobretudo na formação do seu sistema nervoso central (SNC). A infecção durante a gravidez tem sido associada a microcefalia congênita, malformações fetais e perdas fetais, levando o Ministro da Saúde do Brasil a declarar estado de Emergência em Saúde Pública de Importância Nacional em novembro de 2015, após constatação de alteração no padrão epidemiológico de ocorrências de microcefalia em Pernambuco e outros estados do Nordeste. (SOCIEDADE BRASILEIRA DE INFECTOLOGIA, 2016).

Apesar de identificado, em 1947, na Floresta Zika, em Uganda, poucos estudos foram realizados sobre ZIKV, sendo as reais causas das alterações fetais ainda obscuras. (SOCIEDADE BRASILEIRA DE INFECTOLOGIA, 2016). Como a transmissão é dada via vertical, faz-se importante estudar as alterações morfológicas e anatomopatológicas das placentas de pacientes que se infectaram com o vírus Zika durante a gestação, bem como sua relação com o perímetro encefálico dos respectivos recém nascidos.

## 2. PROBLEMA

Há alterações anatômicas e morfológicas na placenta de gestantes com suspeita de infecção pelo ZIKV?

## 3. HIPÓTESE

A principal hipótese é de que existem alterações morfológicas na placenta de gestantes com suspeita de infecção pelo ZIKV. Essas alterações foram investigadas através da análise laudos anatomopatológicos dessas placentas. De acordo com a literatura, poderiam ser encontradas alterações como: placentite crônica, inflamação vilosa crônica, edema e lesão do epitélio trofoblástico, aumento das células de Hofbauer (HBCs) vilosas, células linfocitárias



estromais vilosas, alguns histiócitos em espaços intervilares e calcificação anormal da placenta. (MARTINES et al., 2015; MARTINES et al., 2016; MLAKAR et al., 2016; NORONHA et al., 2016)

A hipótese que mais se assemelha com o encontrado na pesquisa é a hipótese das células de Hofbauer, a qual resumidamente diz que:

Placentas com amostras positivas de ZIKV mostraram imaturidade vilosa ou maturação vilosa tardia (hiperplasia vilosa distal), persistência da camada citotrofoblástica e espessamento da membrana basal trofoblástica, hipervascularização vilosa e fibrose estromal. Além de vilosidades terminais edemaciadas com número reduzido de nós sincitiais, células linfoplasmocitárias ligeiramente superiores ao normal, esclerose vilosa e aumento moderado de depósitos fibróides intravilosos e perivilares. (NORONHA et al., 2016, p.4).

A placenta possui, dentre outras, função de fornecer nutrientes e oxigênio ao feto, portanto hipoperfusão placentária causada por essas possíveis alterações pode ser suficiente para entender o não crescimento correto fetal, levando à formação de microcefalia por deficiência nutricional e hipoxemia.

#### **4. JUSTIFICATIVA**

O que impulsiona a realização deste estudo é a repercussão do grande número de ocorrências de mal formações congênitas causadas pelo ZIKV. Segundo o Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN), entre a primeira e a quadragésima nona semana epidemiológica em 2016, foram notificados 16.864 casos de gestantes com zika. Diante desse fato e do pouco conhecimento acerca de como o ZIKV infecta, sobretudo, em gestantes, houve a necessidade de pesquisar algo que relacionasse a gestação com a infecção pelo vírus.

Mediante a leitura de alguns artigos o grupo percebeu que a fisiopatologia da infecção ainda não é totalmente elucidada e que existem algumas lacunas sobre como o vírus influencia na formação fetal. Uma dessas lacunas estava justamente relacionada a estrutura da placenta, por isso a ideia de conhecer melhor a morfologia de placentas de gestantes que suspeitaram ter tido zika durante a gestação.

O intuito do estudo é de avaliação dos laudos anatomopatológicos e identificação de possíveis alterações ou semelhanças entre as placentas supostamente infectadas pelo vírus. E então, apresentação para a comunidade científica e à população uma nova perspectiva sobre a infecção que, durante a gestação, pode, por via transplacentária, afetar o feto.

## 5. REVISÃO DE LITERATURA

### 5.1. CONCEITO

O Zika Vírus (ZIKV) constitui-se um vírus de RNA, transmitido por artrópodes, principalmente mosquitos e carrapatos (FAUCI; MORENS, 2016). Sabe-se que o ZIKV relaciona-se menos com o Dengue Vírus (DENV) e mais com outros flavivírus capazes de acometer o sistema neurológico – a exemplo dos vírus da encefalite de Saint Louis, da encefalite japonesa e da febre do Oeste do Nilo (VALLE et al., 2016). Possui, também, uma clínica muito similar, causando febre, mal-estar, edema e dores articulares, por vezes intensas (VASCONCELOS, 2015). O período de incubação do ZIKV varia de três a doze dias após a picada do mosquito infetado, semelhante ao descrito para outras arboviroses. (PINTO JUNIOR et al., 2015).

### 5.2. ETIOLOGIA

O ZIKV pertence à família *Flaviridae* e ao gênero *Flavivirus*, sendo, portanto, aparentado, do ponto de vista evolutivo, com outros arbovírus transmitidos por mosquitos, como: DENV, vírus da febre-amarela (YFV) e vírus do Nilo Ocidental. Trata-se de um vírus com genoma de RNA de cadeia simples, de polaridade positiva. Apesar de não ser conhecida a estrutura do vírion, por comparação aos demais flavivírus conhecidos, o ZIKV deve ser limitado por um envelope lipídico derivado do retículo endoplasmático das células onde esses vírus se replicam. Esse envelope limita, externamente, um capsídeo com estrutura e simetria ainda não definidas, composta pela proteína C e pelo genoma viral. O envelope viral contém as duas proteínas de superfície (designadas M e E), sendo que, adicionalmente, o genoma viral codifica uma série de outras proteínas, ditas não-estruturais que, ou possuem atividade enzimática (NS3: helicase de RNA e protease e NS5: polimerase de RNA, dependente de RNA), ou desempenham funções regulatórias (controle da replicação, transcrição, tradução e resposta imune), durante a replicação intracelular. (PINTO JUNIOR et al., 2015).

Os arbovírus possuem hospedeiros variados, seja em vertebrados ou em invertebrados, ocasionando doenças em humanos e outros animais. São constituídos, basicamente, de cinco famílias virais: *Bunyaviridae*, *Togaviridae*, *Flaviviridae*, *Reoviridae* e *Rhabdoviridae* (LOPES et al., 2014). Para caracterizar um arbovírus, é necessário que este tenha: (1) a capacidade de infectar vertebrados e invertebrados; (2) iniciar uma viremia em um hospedeiro vertebrado por tempo suficiente para permitir infecção do vetor invertebrado; e (3) iniciar uma infecção

produtiva, persistente da glândula salivar do invertebrado, a fim de fornecer vírus para infecção de outros hospedeiros vertebrados. (CASSEB et al., 2013).

Existem duas espécies principais de mosquitos do gênero *Aedes*, capazes de transmitir, além da Zika, outras arboviroses como Chikungunya, Dengue e Febre Amarela: *Aedes aegypti* e *Aedes albopictus*. A ocorrência do *A. aegypti* foi primeiramente descrita, no Egito, por Linnaeus, em 1762, estando o mosquito presente nos trópicos e subtropicais, em praticamente toda a América e parte da Ásia. Suspeita-se que a introdução dessa espécie, no Brasil, tenha ocorrido no período colonial, entre os séculos XVI e XIX, durante o comércio de escravos. Com a destruição dos habitats naturais, devido às pressões antrópicas, uma parte da população silvestre sofreu um processo seletivo, que favoreceu a disseminação e sobrevivência da espécie em aglomerados humanos. (ZARA et al., 2016).

A etiologia do *A. aegypti* beneficia sua ampla dispersão, favorecida nos ambientes urbanos, preferencialmente no intra e no peridomicílio humano. Raramente são encontrados em ambientes semissilvestres ou onde não há presença intensa do homem. Seus criadouros preferenciais são recipientes artificiais; tanto aqueles abandonados a céu aberto, que servem como reservatório de água de chuva; como os utilizados para armazenar água, para uso doméstico. A presença dos criadouros em ambiente de convívio com o homem favorece a rápida proliferação da espécie, por dois aspectos: (1) condições ideais para reprodução e (2) fontes de alimentação. Já o *A. albopictus*, originário da Ásia, possui a capacidade de tolerar baixas temperaturas e demonstra preferências por ambientes rurais, semissilvestres e silvestres, e, na ausência de artefatos humanos, alimenta-se de néctar e de sangue de animais silvestres e se reproduz em depósitos naturais. (ZARA et al., 2016).

### 5.3. TRANSMISSÃO

Os arbovirus que atingiram o Ocidente estão sendo transmitidos pelos mosquitos *Aedes*, especialmente, o *A. aegypti*. Os mosquitos se adaptaram a depositar seus ovos em vasos domésticos com água contaminada e a se alimentarem de sangue humano, o que os levou à adaptação para infectar humanos. (FAUCI; MORENS, 2016). O risco para contaminação de DENV e vírus da Chikungunya (CHIV) se dá pelos mesmos vetores, *A. aegypti* e *A. albopictus*. (CARDOSO et al., 2015). Estes artrópodes se encontram amplamente distribuídos em zonas tropicais, subtropicais (*A. aegypti*) e temperadas (*A. albopictus*), abrangendo um enorme contingente de indivíduos suscetíveis. (PINTO JUNIOR et al., 2015). Estima-se que o Período de Incubação Extrínseco (PIE) do ZIKV seja de 7 a 10 dias. Este é o intervalo de tempo

necessário para que uma fêmea adulta de *A. aegypti*, depois do repasto em pessoa infectada, torne-se infectiva – capaz de transmitir o vírus. (VALLE et al., 2016).

Há relatos de suspeitas de transmissão sexual do ZIKV, desde 2008. A hipótese viu-se reforçada, em 2013, quando da detecção de partículas virais ativas no sêmen de um homem no Tahiti, o que se constitui fato incomum para os flavivírus. (VALLE et al., 2016). O RNA do ZIKV já foi detectado no sangue, urina, sêmen, saliva, líquido, líquido amniótico e leite materno. (FALCÃO et al., 2016). Transmissão perinatal e um risco potencial de transmissão de ZIKV por transfusão também foram demonstrados. Além disso, transmissão de ZIKV por relação sexual foi levantado por Foy e colaboradores. (FOY et al., 2011). E alguns achados apoiam a hipótese que o ZIKV pode sim ser transmitido via sexual. (MUSSO et al., 2015).

Testes realizados no líquido amniótico de gestantes possivelmente infectadas pelo ZIKV, e cujos fetos tiveram microcefalia diagnosticada, foram positivos para ZIKV, evidenciando que o vírus é capaz de atravessar a barreira placentária e, de modo cada vez mais evidente, causar malformações fetais. Além disso, a presença do vírus já foi evidenciada por meio da detecção do RNA viral no leite materno de mães com quadro agudo de infecção, porém, como não há casos confirmados de transmissão através da amamentação, continua a ser mantida a orientação da manutenção do aleitamento materno, devido aos benefícios da amamentação prevalecerem sobre os riscos de uma transmissão do vírus pelo leite materno, até agora não documentada. (FALCÃO et al., 2016).

#### 5.4. EPIDEMIOLOGIA

O ZIKV foi originalmente isolado de uma fêmea de macaco *Rhesus*, febril, utilizada para monitoramento da febre amarela, na Floresta Zika, localizada próximo de Entebbe na Uganda, em 20 de abril de 1947, onde também foram detectados os primeiros casos de infecção em seres humanos, no ano de 1952. (VASCONCELOS, 2015; TOMAL, 2016). Foram encontradas evidências sorológicas e virológicas de infecção por Zika em Serra Leoa, Nigéria, Senegal, Gabão, Costa do Marfim e em países da África Central. (TOMAL, 2016).

A primeira evidência da circulação do vírus fora do continente africano deu-se entre os anos de 1977 e 1978, quando casos de doença febril aguda foram internados num hospital na Indonésia, sendo encontrados anticorpos contra o ZIKV no soro de 30 doentes. Na última década, foram documentadas duas epidemias causadas pelo ZIKV na Federação dos Estados da Micronésia (na ilha de Yap), constituindo-se o primeiro foco fora de África e da Ásia. (PINTO JUNIOR et al., 2015).

Em fevereiro de 2014, pela primeira vez, nas Américas, casos da doença foram reportados na Ilha de Páscoa, provavelmente relacionados com o surto na Micronésia e na Polinésia Francesa. (PINTO JUNIOR et al., 2015).

Especula-se que o ZIKV fora introduzido no Brasil durante a Copa do Mundo de Futebol, em 2014, dado o início da epidemia nas capitais nordestinas, onde ocorreram jogos. Casos autóctones foram confirmados laboratorialmente por RT-PCR (Reação em Cadeia da Polimerase quantitativo em Tempo Real) em casos de suspeita de dengue a partir de abril de 2015. (PINTO JUNIOR et al., 2015; MANIERO et al., 2016; SAMPAIO, 2016).

O Ministério da Saúde do Brasil confirmou casos da doença em mais oito estados do país, compreendendo as regiões Norte, Nordeste e Sudeste, mostrando uma capacidade de dispersão impressionante, somente vista no CHIV, nos últimos 2 anos, nas Américas. (PINTO JUNIOR et al., 2015; VASCONCELOS, 2015). De acordo com relatos do órgão, estima-se que houve entre 497 mil a 1,48 milhão de casos de ZIKV no Brasil, em 2015. (LUZ et al., 2015). Atualmente, o Brasil é o país com o maior número de infecções notificadas pelo vírus. (TOMAL, 2016).

Pela análise dos casos diagnosticados no Nordeste brasileiro, pode-se inferir que a incidência dessa infecção viral está intimamente relacionada à proliferação vetorial e, conseqüentemente, às condições sanitárias da região. No município de Natal, por exemplo, a maioria dos casos procediam da Zona Norte da cidade, onde apenas 5% da rede de esgotamento sanitário é adequadamente tratada. (LUZ et al., 2015).

A hipótese de que há uma associação entre a infecção em gestantes e a ocorrência de microcefalia em recém-nascidos foi levantada após a detecção do aumento inesperado no número de casos de microcefalia, inicialmente, em Pernambuco e, posteriormente, em outros estados da região Nordeste, a partir de outubro de 2015. (LUZ et al., 2015). 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. (SAMPALIO, 2016). Em novembro de 2015, o Ministério da Saúde confirmou a relação entre a infecção pelo ZIKV e a ocorrência de microcefalia. (LUZ et al., 2015).

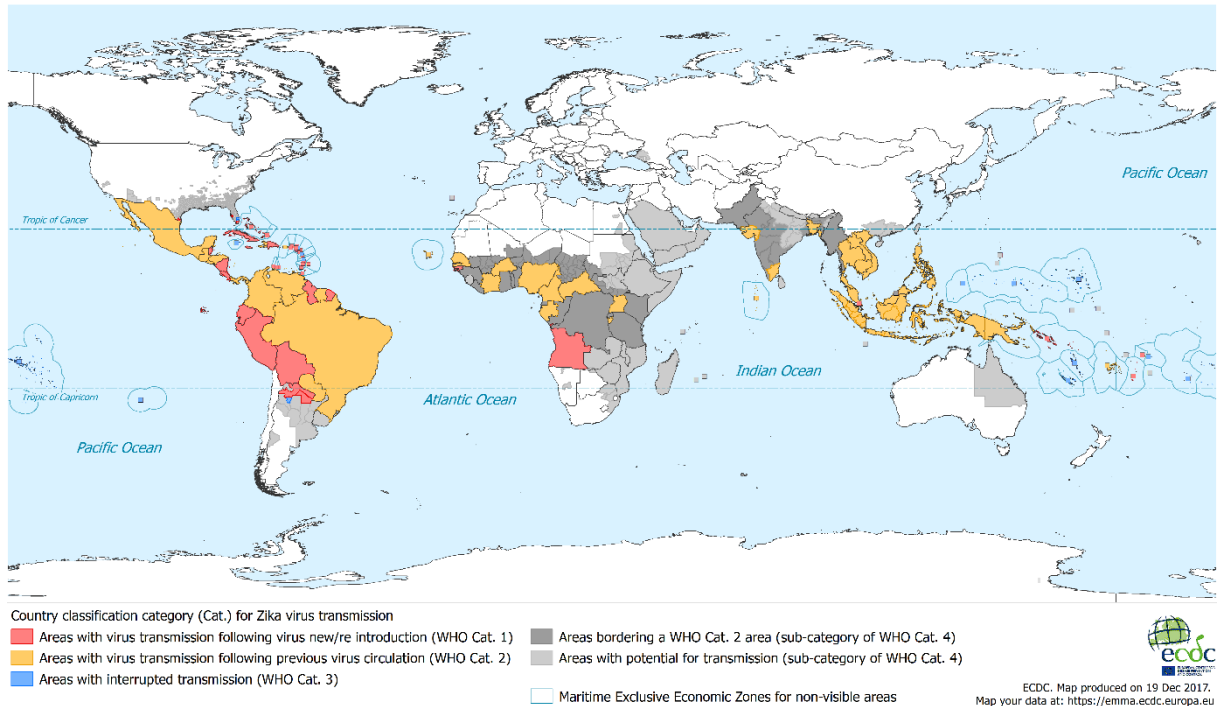


Figura 1: Países onde há evidência de transmissão autóctone ou resultados positivos em inquéritos soroepidemiológicos. Fonte: European Centre for Disease Prevention and Control, 2017.

## 5.5. PATOGÊNESE E FISIOPATOLOGIA

Em 2016, milhares de bebês com microcefalia nasceram no Brasil, o país com a maior taxa de infecções pelo ZIKV no mundo, o que resultou numa pressa pela comprovação de que a microcefalia é causada pelo ZIKV. A importância de se conhecer os mecanismos de patogenia baseia-se no descobrimento de métodos de detecção e terapêutica precoces à esse aparente novo teratígeno e melhor preparo para epidemias vindouras. (ADIBI et al., 2016).

### 5.5.1. HIPÓTESE DA AÇÃO DIRETA

Uma possibilidade é de que o ZIKV possua propriedades neurotrópicas e, via placenta, acesse e danifica diretamente o desenvolvimento cerebral do feto. Quando o vírus alcança a barreira trofoblástica, o vírus, como parte de um imunocomplexo carente de anticorpos neutralizantes, pode ser carregado através da placenta com a ajuda de receptores gama-Fc. Essa hipótese implica na presença do vírus no embrião ainda nos primeiros estágios de desenvolvimento do córtex. (ADIBI et al., 2016).

Esse processo é o menos provável, antes de 16 semanas de gestação. Similarmente à Dengue, o ZIKV pode estar atuando através do retículo endoplasmático do trofoblasto, causando reações localizadas, que facilitarão sua passagem, de maneira a se tornar parte

integrante de exossomos placentários, esses então, tendo como alvo, o neuroepitélio fetal. (ADIBI et al., 2016).

O que contraria essas hipóteses é que, nesse período inicial, o feto é totalmente isolado da circulação materna, uma vez que o fluxo sanguíneo para a placenta começa apenas com 10 semanas de gestação. (ADIBI et al., 2016).

Ainda não há disponibilidade de amostras teciduais nesse estágio, para se testar diretamente essas hipóteses. A maior parte dos indícios de infecção, em mulheres concebentes de bebês microcefálicos no Brasil, ocorre entre 8 e 16 semanas de gestação, o que pode significar que o vírus alcança o feto nos estágios finais do desenvolvimento cerebral, quando ocorre, de fato, o início do fluxo sanguíneo materno para a placenta. (ADIBI et al., 2016).

Em um feto que foi exposto à infecção materna tardiamente, no primeiro trimestre, os autores constataram carga viral mais elevada no tecido cerebral, se comparada à outros tecidos. Apóia-se, à essa afirmação, a detecção de IgM anti-antígeno viral no fluido cérebro espinhal em 30 de 31 amostras analisadas de bebês nascidos com microcefalia. (ADIBI et al., 2016).

Uma vez que esses testes foram feitos tardiamente ou ao fim das gestações, a forma pela qual o vírus é capaz de atravessar a placenta em períodos iniciais, que são mais relevantes ao risco de microcefalia, permanece não esclarecida. A evidência definitiva seria conseguir comprovar uma exposição do vírus ao tecido materno e fetal temporalmente coincidente com o momento do defeito fetal. (ADIBI et al., 2016).

Associado à isso, a ausência de qualquer informação que aponte para defeitos globais do ZIKV na função placentária, como microssomia, reduzida invasão trofoblástica ou nascimento pré-termo, aponta que o vírus funciona através de um mecanismo molecular mais específico, ao invés de uma destruição geral dos tecidos placentários e fetais. (ADIBI et al., 2016).

A patologia de placentas infectadas com o citomegalovirus pode oferecer algumas informações, enquanto o conhecimento acerca da patologia placentária do ZIKV ainda é escasso. O mais frequente sintoma relacionado a placentas infectadas pelo citomegalovirus foi uma ampla inflamação das vilosidades coriônicas e o grau da inflamação placentária tem sido correlacionado com a severidade dos efeitos no feto, à incluir a microcefalia. Dessa forma, a placenta, através de uma resposta mediada ao micro-RNA, pode estar bloqueando ou estimulando a replicação do ZIKV, como tem sido visto em outras viroses. (ADIBI et al., 2016).

### 5.5.2. HIPÓTESE DA INTERMEDIACÃO PLACENTÁRIA

Outra possibilidade e potencial complemento à hipótese da ação direta, é a de que o defeito cerebral é uma consequência da resposta placentária ao vírus. (ADIBI et al., 2016).

Não havendo aborto espontâneo na gestação infectada, pensa-se que o vírus provavelmente está interrompendo sínteses moleculares nas camadas mais externas da placenta, provavelmente antes de 10 semanas, quando a microcefalia ocorre. A interrupção de sinais placentários para o cérebro em desenvolvimento pode causar ou contribuir para a microcefalia. (ADIBI et al., 2016).

Serve como modelo para esse tipo de exemplo o herpes vírus murino, em que os efeitos sobre o feto ocorrem, mesmo na ausência do vírus. Uma explicação é de que a resposta placentária provocou uma mudança no perfil dos marcadores inflamatórios nos órgãos fetais. Se o próprio feto expressou as moléculas inflamatórias ou se elas vieram da placenta, ainda não foi esclarecido. (ADIBI et al., 2016).

A microcefalia primária, tipo dominante nos relatos no Brasil, origina-se no início da neurogênese. Suas principais características são o reduzido número de neurônios ao nascimento, superfícies girais mais simples e cérebros menores. O vírus pode ser capaz de perturbar a síntese ou a secreção das moléculas necessárias ao desenvolvimento cerebral pelas vilosidades coriônicas, como proteínas, neuropeptídeos, RNAs não codificantes ou citocinas, mesmo antes, ou até sem precisar entrar em contato com o embrião. (ADIBI et al., 2016).

Uma resposta pró-inflamatória generalizada da placenta pode vir a provocar uma interrupção do desenvolvimento cerebral embriogênico, de forma análoga à ocorrência de microcefalia fetal em algumas de suas diversas outras causas, como radiação, fumaça de cigarro, uso de cocaína, citomegalovírus e álcool. (ADIBI et al., 2016).

### 5.5.3. HIPÓTESE DAS CÉLULAS DE HOFBAUER

Células de Hofbauer são macrófagos placentários que estão presentes nas vilosidades coriônicas durante a gestação. Ainda que tenham sido identificadas há mais de 100 anos, sua função específica na placenta permanece não elucidada. (GULLER, S. et al, 2011).

Investigações citológicas de células de Hofbauer, em vários estágios da gestação, revelam que elas são similares a macrófagos normais, exceto pelas suas bordas citoplasmáticas e inclusões vacuolares incomumente grandes. A abundância dessas células em placentas



jovens, sua localização estromal e atividade pinocítica sugerem que essas células desempenham papel na remoção de proteínas do fluido intersticial. (KING, F. B. et al, 1970).

Uma pesquisa mostrou que os fibroblastos e as células de Hofbauer (HBCs) são permeáveis ao ZIKV in vitro e in vivo. (JURADO et al., 2016). As HBCs têm capacidade migratórias no estroma viloso e pode se mover entre a superfície do epitélio trofoblástico e os vasos fetais. Portanto, outra hipótese seria que o ZIKV no sangue materno estaria usando esta característica para atingir os vasos do feto através de estroma viloso quando HBCs se ligam à superfície do epitélio trofoblástico. (BAURAKIADES et al., 2011).

No entanto, Schwartz publicou que placentas de fetos com infecção congênita pelo ZIKV são concordantes em não apresentar inflamação placentar vírus-induzida. A principal resposta placentária diante da infecção transplacentar pelo ZIKV no segundo e terceiro semestre da gestação é a proliferação e hiperplasia das células de Hoffbauer. (SCHWARTZ, 2017).

Em relação aos achados anatomopatológicos da placenta humana, alguns autores encontraram uma amostra positiva de placenta no primeiro trimestre de ZIKV com uma placentite crônica, inflamação vilosa crônica, edema e lesão do epitélio trofoblástico. Houve aumento de HBCs vilosas, células linfocitárias estromais vilosas e alguns histiócitos em espaços intervilares. (MARTINES et al., 2015; MARTINES et al., 2016; NORONHA et al., 2016).

Também foi relatada a calcificação anormal da placenta. (MLAKAR et al., 2016). O tecido placentário de recém nascidos afetados e abortos espontâneos, de acordo com Mehrjardi e colaboradores corrobora, em partes, com a pesquisa supracitada porque descreve edema viloso, intervilosite linfohistiocítica, aumento de células de Hoffbauer, aumento da deposição de fibrina e calcificações distróficas densas de vilosidades coriônicas. (MEHRJARDI et al., 2017).

Foi descrita evidência histológica de amostras positivas de ZIKV de placenta no terceiro trimestre. Essas placentas apresentaram imaturidade vilosa ou maturação vilosa tardia (hiperplasia vilosa distal), persistência da camada citotrofoblástica e espessamento da membrana basal trofoblástica, hipervascularização vilosa e fibrose estromal. Outros achados interessantes foram as vilosidades terminais edemaciadas com número reduzido de nós sinciciais, células linfoplasmocitárias ligeiramente superiores ao normal, hiperplasia das HBCs, esclerose vilosa, foco de calcificação e aumento moderado de depósitos fibróides intravilosos e perivilares. Alterações vasculares em troncos vilosos foram detectadas, como hiperplasia da

camada muscular, associada à fibrose do estroma. (MARTINES et al., 2015; MARTINES et al., 2016; NORONHA et al., 2016).

Além disso, fora observado deciduíte linfocítica crônica leve de decidua basal. A análise imuno-histoquímica dessas amostras com o anticorpo 4G2 monoclonal anti-flavivírus mostrou imunopositividade em HBCs e alguns histiócitos em espaços intervilosos. (MARTINES et al., 2015; MARTINES et al., 2016; NORONHA et al., 2016).

Outros estudos mais recentes revelam alterações histológicas placentárias. Esquivel e colaboradores, reforçam alguns achados, tais como: atraso de maturação vilosa, hiperplasia de HBCs, vilosite crônica focal, fibrose estromal, redução da membrana vasculo-sincicial e trombose. Já Rabelo e colaboradores demonstraram lesão relevante em membranas coriônicas, decídua materna e vilosidades coriônicas. Notou-se também diminuição de vasos sanguíneos na vilosidade coriônica, além de grandes áreas de hemorragia, necrose fibrinóide difusa e infiltrado inflamatório mononuclear. (ESQUIVEL et al., 2018; RABELO et al., 2018).

## 5.6. MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

### 5.6.1. MANIFESTAÇÕES GERAIS

A apresentação clínica da infecção por ZIKV é inespecífica e por essa razão, pode ser confundida com outras doenças febris, principalmente Dengue e febre Chikungunya. (LUZ et al., 2015). Estima-se que manifestações clínicas ocorram em cerca de 20% dos indivíduos infectados, sendo portanto a infecção assintomática mais frequente. (SOCIEDADE BRASILEIRA DE INFECTOLOGIA, 2016).

O Ministério da Saúde do Brasil chama a atenção para casos de febre, acompanhada de exantema pruriginoso, como indicativos de suspeita de infecção pelo ZIKV. (LUZ et al., 2015). O quadro clínico tipicamente inclui *rash* maculopapular, frequentemente acompanhado de prurido, febre baixa (37,8°C a 38,5°C), artralgia (principalmente nas articulações dos pés e mãos) e conjuntivite não-purulenta. Outras manifestações comumente reportadas são mialgia, cefaleia, dor retro-orbitária e astenia. Pode haver também edema periarticular, linfonomegalia, úlceras orais, dor abdominal, náuseas e diarreia. (SOCIEDADE BRASILEIRA DE INFECTOLOGIA, 2016).

A maioria dos pacientes sintomáticos infectados pelo ZIKV apresenta uma doença branda e autolimitada, com duração próxima a uma semana. (LUZ et al., 2015). No entanto, em alguns pacientes, a artralgia pode persistir por cerca de um mês. (SOCIEDADE BRASILEIRA

DE INFECTOLOGIA, 2016). Recomenda-se o diagnóstico em todo paciente com quadro agudo de febre baixa, cefaléia e *rash* maculopapular, pruriginoso ou não. (LUZ et al., 2015)

Em alguns grupos, a febre pelo ZIKV apresenta certas peculiaridades. Nas crianças, o quadro cutâneo pode ser atípico, caracterizado, por exemplo, por lesões maculares, com tendência à confluência; lesões vesiculares; e até mesmo tendência à recorrência sob determinados fatores precipitantes, como estresse. Em imunossuprimidos, é possível a ocorrência de quadros com complicações viscerais graves, prolongados ou fatais, como acontece com outras infecções virais, nesse segmento da população. (LUZ et al., 2015).

Embora a doença tenda a evoluir de forma favorável, há relatos de complicações neurológicas tardias, provavelmente imunomediadas, como a síndrome de Guillain-Barré (SGB). (LUZ et al., 2015).

A SGB é uma doença autoimune, caracterizada por uma polirradiculoneuropatia desmielinizante inflamatória aguda. A função motora é usualmente afetada, começando distalmente e progredindo proximalmente, pelo período de 4 semanas. Os pacientes apresentam fraqueza generalizada, arreflexia e graus variáveis de distúrbios sensoriais e de envolvimento dos nervos cranianos. Há formas com acometimento motor e sensitivo, até formas exclusivamente sensitivas. (SOCIEDADE BRASILEIRA DE INFECTOLOGIA, 2016). Portanto, os clínicos devem estar atentos para quadros de fraqueza nos membros inferiores, observados em pacientes com quadro sugestivo de ZIKV. (LUZ et al., 2015).

#### 5.6.2. MANIFESTAÇÕES VERTICAIS

Ainda, há que se considerar a implicação da infecção pelo ZIKV em gestantes, na ocorrência de microcefalia, em recém-nascidos. Em novembro de 2015, o Ministério da Saúde confirmou a relação entre a infecção pelo ZIKV e a ocorrência de microcefalia. A presença do vírus foi identificada por pesquisadores do Instituto Evandro Chagas (IEC), em amostras de sangue e tecidos de um recém-nascido no Ceará, que apresentava microcefalia e outras malformações congênicas. (LUZ et al., 2015).

São critérios de notificação de recém-nascido com microcefalia, segundo recomendação do Ministério da Saúde (2016): RN com menos de 37 semanas de idade gestacional, apresentando medida do perímetro cefálico menor que -2 desvios-padrão, segundo a tabela do InterGrowth, para a idade gestacional e sexo; RN com 37 semanas ou mais de idade gestacional, apresentando medida do perímetro cefálico menor ou igual a 31,5 centímetros para meninas e

31,9 para meninos, equivalente a menos que -2 desvios-padrão para a idade do neonato e sexo, segundo a tabela da Organização Mundial da Saúde (2016). (BRASIL, 2016).

Definição de microcefalia pela OMS (2016) e pela literatura internacional: perímetro cefálico menor que dois ou mais desvios-padrão do que a referência para o sexo, a idade ou tempo de gestação. O perímetro cefálico deve ser medido utilizando técnica e equipamentos padronizados, entre 24 horas após o nascimento e até 6 dias e 23 horas (dentro da primeira semana de vida). (ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DE SAÚDE, 2016).

Uma pesquisa realizada no Brasil (novembro de 2015 até fevereiro de 2016), estudou 1501 recém-nascidos com suspeita de microcefalia, dos quais 602 têm uma etiologia provável ou definida de ZIKV. Desta forma, o termo síndrome congênita ZIKV é mais apropriado do que a microcefalia. (VAN DER LINDEN et al., 2016).

A síndrome congênita ZIKV é considerada grave quando o recém-nascido possui um perímetro cefálico inferior a -2 desvios-padrão, ou seja, mais de 2 desvios-padrão abaixo da média para idade gestacional e sexo, considerando crianças a termo. (ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DE SAÚDE, 2016).

Normalmente, o crânio microcefálico da síndrome congênita ZIKV tem uma forma peculiar, devido à sobreposição dos ossos do crânio e ao fechamento prematuro da fontanela anterior. A criança tem um couro cabeludo excessivo com dobras cutâneas e padrão capilar normal. Acredita-se que isso se deva a uma interrupção da neurogênese com lesão cerebral grave. (OLIVEIRA-SZEJNFELD et al., 2016; SCHULER-FACCINI et al., 2016; VOUGA, BAUD, 2016).

Estudos mostraram que ZIKV tem a capacidade de interferir em todos os estágios da neurogênese: a partir do momento da proliferação neuronal, induzindo a morte da célula precursora, ao processo neuronal, mudando o desenvolvimento cortical e a maturação. (VOUGA, BAUD, 2016). A principal manifestação observada e descrita na síndrome congênita de ZIKV é a microcefalia, que pode ser acompanhada de epilepsia, paralisia cerebral, retardo no desenvolvimento cognitivo, motor e fala, além de problemas de visão e audição. (CHIBUEZE et al., 2016; LEAL et al., 2016).

## 5.7. DIAGNÓSTICO

Laboratorialmente, na maioria das vezes, o hemograma não exhibe alterações. Quando ocorrem, são inespecíficas. São relatados de discretas a moderadas leucopenia e trombocitopenia, ligeira elevação da dosagem de desidrogenase láctica sérica, gama

glutamiltransferase e de marcadores de atividade inflamatória (proteína, fibrinogênio e ferritina). (SOCIEDADE BRASILEIRA DE INFECTOLOGIA, 2016).

O diagnóstico definitivo é realizado por meio de exames dispendiosos e – com raras exceções – disponíveis apenas em alguns centros de referência, caso da RT-PCR. Sorologias, como a realizada pela técnica ELISA, podem ser positivas após a fase sintomática da doença, adquirindo importância enquanto diagnóstico retrospectivo, para fins epidemiológicos. Entretanto, deve-se lembrar que a sorologia pode ter menor especificidade em regiões onde circulam diferentes flavivírus e, nesse contexto, o RT-PCR assume grande relevância. (LUZ et al., 2015).

A Figura 2 apresenta, de forma sistematizada, os exames para o diagnóstico específicos de ZIKAV, bem como a temporalidade necessária para realização de cada teste e o fluido biológico analisado.



Figura 2: Recomendações para diagnóstico específico de Zika. FONTE: SOCIEDADE BRASILEIRA DE INFECTOLOGIA, 2016.

### 5.7.1. DEFINIÇÃO DE CASO SUSPEITO E CASO CONFIRMADO DE ZIKA

Um caso suspeito compreende aquele indivíduo que apresente exantema maculopapular pruriginoso, acompanhado de dois ou mais dos seguintes sinais e sintomas: febre, hiperemia conjuntival sem secreção e prurido, poliartralgia e edema periarticular. (MINISTÉRIO DA SAÚDE DO BRASIL, 2016).

Um caso confirmado equivale a um caso suspeito com um dos seguintes testes positivos/reagentes específicos para diagnóstico de ZIKV: isolamento viral, detecção de RNA viral por RT-PCR, sorologia IgM (em populações onde existe a cocirculação do vírus da dengue, há uma alta chance de ocorrer reações falso positivas). (MINISTÉRIO DA SAÚDE DO BRASIL, 2016).

### 5.7.2. DEFINIÇÃO DE CASO NOTIFICADO

Um caso notificado é aquele em que o feto apresenta, pelo menos, um dos seguintes critérios referentes às alterações do sistema nervoso central, identificadas em exame ultrassonográfico: presença de calcificações cerebrais (principalmente periventricular, no parênquima, áreas talâmicas e gânglio basal) e/ou; presença de alterações ventriculares (ventriculomegalia, lisencefalia) e/ou; pelo menos dois dos seguintes sinais de alterações de fossa posterior: hipoplasia de cerebelo, hipoplasia do vermis cerebelar, alargamento da fossa posterior maior que 10mm e agenesia/hipoplasia de corpo caloso. (SOCIEDADE BRASILEIRA DE INFECTOLOGIA, 2016).

Outros achados ultrassonográficos incluem: artrogrifose; retardo do crescimento intrauterino; alterações do fluxo arterial nas artérias cerebral ou umbilical; oligodrâmio ou anidrâmio. Os achados ultrassonográficos podem ser detectados a partir da 18<sup>o</sup> a 20<sup>o</sup> semana de gestação. Pode haver envolvimento ocular, principalmente alteração pigmentar e atrofia macular e anormalidades do nervo óptico. (SOCIEDADE BRASILEIRA DE INFECTOLOGIA, 2016).

A Figura 3 demonstra, esquematicamente, o período de realizações dos testes e o substrato analisado para diagnóstico específico do ZIKAV em gestantes.



Figura 3: Resumo das recomendações para diagnóstico específico de zika na gestante. Fonte: SOCIEDADE BRASILEIRA DE INFECTOLOGIA, 2016.

A Figura 4 detalha o diagnóstico específico do ZIKAV em recém nascidos, evidenciando o período específico de cada teste, bem como o fluido biológico a ser utilizado na análise.



Figura 4: Resumo das recomendações para diagnóstico específico de zika no recém nascido. Fonte: SOCIEDADE BRASILEIRA DE INFECTOLOGIA, 2016.

### 5.7.3. DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Algumas doenças são importantes no diagnóstico diferencial (Tabela 1), principalmente Dengue (mais comum), Chikungunya (mais comum) e outras como parvovírus, rubéola, sarampo, riquetsioses, malária e leptospirose.

A zika tem como uma de suas complicações mais graves a Síndrome de Guillain-Barré, cujo diagnóstico é dado por: história clínica e exame neurológico; coleta de líquido cefalorraquidiano, no qual se espera encontrar um aumento das proteínas, em detrimento do aumento de celularidade; pacientes com suspeita da síndrome e celularidade acima de  $50\text{cels}/\text{mm}^3$  devem ser investigados para outras etiologias ou infecção concomitante por HIV; o líquido cefalorraquidiano pode estar normal na fase hiperaguda (primeira semana); a eletroneuromiografia é o exame que confirma o diagnóstico mas pode estar normal na primeira semana; os exames de imagem em geral são normais. (SOCIEDADE BRASILEIRA DE INFECTOLOGIA, 2016).

**TABELA 1:** Diagnóstico diferencial mais prevalente em nosso meio: DENGUE vs ZIKA vs CHIKUNGUNYA.

<b>Sinais/Sintomas</b>	<b>Dengue</b>	<b>Zika</b>	<b>Chikungunya</b>
<b>Febre (duração)</b>	Acima de 38°C (4 a 7 dias)	Afebril ou febre baixa <38,5°C (1-2 dias subfebril)	Febre alta >38°C (2-3 dias)
<b>Rash cutâneo (frequência)</b>	Apartir do 4º dia (30 a 50% dos casos)	Surge no 1º ou 2º dia (90 a 100% dos casos)	Surge 2-5 dias (50% dos casos)
<b>Mialgia (frequência)</b>	+++ / +++	++ / +++	++ / +++
<b>Artralgia (frequência)</b>	Raro	Variável, em punhos e mãos com regressão completa.	Frequente, Poliarticular
<b>Intensidade da artralgia</b>	Leve	Leve/moderada	Moderada/intensa
<b>Edema Articular/Periarticular (frequência)</b>	Raro	Leve intensidade	Frequente e moderada intensidade
<b>Conjuntivite não Purulenta</b>	Raro	50-90% dos casos	30%
<b>Cefaléia (Frequência e Intensidade)</b>	Frequente e forte intensidade	Frequente e moderada intensidade	Frequente e moderada intensidade
<b>Prurido</b>	Leve	Moderado a intenso	Leve
<b>Linfonodomegalia (frequência)</b>	Raro	Moderada	Moderada
<b>Acometimento Neurológico</b>	Raro	Síndrome de Guillain-Barré	Raro (Predominante em neonatos)

Fonte: Adaptado de um painel de especialistas da Sociedade Brasileira de Infectologia (SBI). Ministério da Saúde Secretaria de Vigilância em Saúde 'PROTÓCOLO DE VIGILÂNCIA E RESPOSTA À OCORRÊNCIA DE MICROCEFALIA RELACIONADA À INFECÇÃO', 2016.



Importante avaliar diagnóstico diferencial, principalmente com Dengue, devido ao maior risco de evolução para casos graves. Deve-se tratar todos os casos como Dengue até exclusão deste diagnóstico. (SOCIEDADE BRASILEIRA DE INFECTOLOGIA, 2016).

## 5.8. TRATAMENTO

O principal tratamento é o repouso e o cuidado de suporte aos sintomas. (FAUCI; MORENS, 2016). De um modo geral, é realizada a conduta de hidratação e repouso, porém, para os casos de dor e febre, é desaconselhável o uso ou indicação de anti-inflamatórios não-esteroides, em função do risco aumentado de complicações hemorrágicas, descritas nas infecções, principalmente no DENV e ZIKV, pois são provocadas por flavivírus. (SINGHI et al., 2007). Deve-se evitá-los em gestantes com mais de 32 semanas de gestação, pelo risco de fechamento precoce do ducto arterial. (FALCÃO et al., 2016).

A utilização de analgésicos e antipiréticos deve ser criteriosa, para se evitar a indução de efeitos adversos, como hepatopatia, alergias e nefropatia. O uso de aspirina (salicilatos) deve ser desencorajado, para evitar a indução de fenômenos hemorrágicos em doentes com dengue, diagnosticados erroneamente como infecções pelo ZIKV, em virtude do diagnóstico clínico não ser conclusivo. (PINTO JUNIOR et al., 2015). Deve-se evitar uso de aspirina em crianças menores de 12 anos, pelo risco de Síndrome de Reye. (FALCÃO et al., 2016). Além disso, até o momento, não há tratamento antiviral específico para essas arboviroses.

O fármaco de escolha é o paracetamol, podendo ser utilizada a dipirona, para alívio da dor e febre. (CHOWDHURY et al., 2012; BRASIL, 2015; ZAMMARCHI et al., 2015). Deve ser usado com cautela, principalmente em pessoas com doenças hepáticas. Nos casos da dor refratária à dipirona e ao paracetamol, podem ser utilizados os analgésicos opióides como cloridrato de tramadol e codeína. Esta última pode ser associada à dipirona e ao paracetamol, nos casos de dor não responsiva à monoterapia. As doses de dipirona e paracetamol são de acordo com os padrões recomendados, estando atento às doses máximas. O tramadol está indicado para dor moderada a intensa que não tenha respondido ao uso da dipirona, paracetamol ou associação com codeína, que deve ser usado com cautela em idosos, pacientes com histórico de convulsões, doença hepática e renal. (AHRENSTORF et al., 2008). Para um melhor efeito, a posologia deve ser individualizada, ajustando-a à intensidade da dor e à sensibilidade individual do paciente. Inicialmente deve ser selecionada a menor dose analgésica eficaz. (BRASIL, 2015).

O intenso prurido que acompanha o exantema tem sido relatado pelos doentes como um sério desconforto. A abordagem terapêutica para aliviar os sintomas pode iniciar-se com a orientação de se evitarem banhos quentes, uso excessivo de sabão e na correta hidratação da pele. Caso não haja resposta satisfatória recomendam-se banhos frios e o uso de loções refrescantes contendo calamina ou mentol. A patogenia das manifestações cutâneas ainda é obscura, portanto o uso de anti-histamínicos mais antigos pode beneficiar o doente, mais pela sedação que causam, do que pela sua atuação na causa do prurido. Os corticosteroides não devem ser utilizados, por se desconhecer a sua eficácia na regressão deste sintoma. (PINTO JUNIOR et al., 2015).

Os doentes suspeitos da síndrome de Guillain-Barré devem ser monitorizados em unidades de cuidados intensivos, pelo risco de evolução de paralisia da musculatura respiratória. As opções terapêuticas para a síndrome de Guillain-Barré incluem plasmaferese ou imunoglobulina hiperimune intravenosa. Ambas são dispendiosas, mas diminuem o tempo até a recuperação. (PINTO JUNIOR et al., 2015)

## **6. OBJETIVOS**

### **6.1. OBJETIVO GERAL**

Analisar as possíveis alterações morfológicas de placentas de gestantes com ZIKV.

### **6.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS**

Verificar possíveis alterações placentárias macroscópicas e/ou microscópicas relacionadas à infecção pelo ZIKV.

Comparar as placentas entre grupos, para análise de possíveis padrões morfológicos macroscópicos e/ou microscópicos equivalentes e oponentes em placentas.

## **7. METODOLOGIA**

### **7.1. DELINEAMENTO**

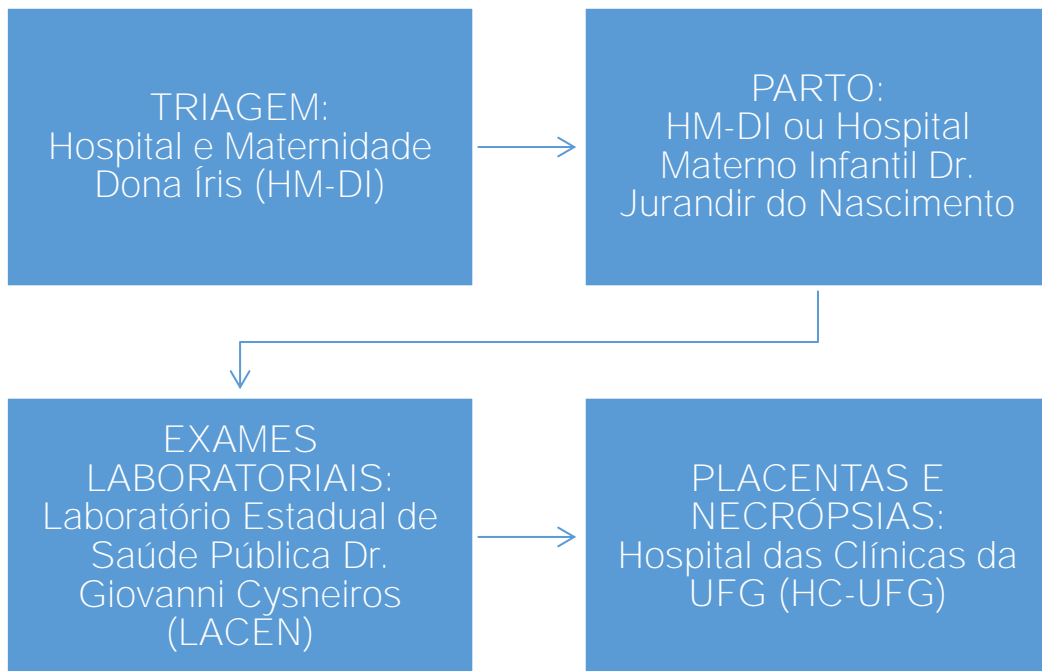
Consiste em um estudo descritivo observacional, retrospectivo, com amostragem por conveniência, através de análise de prontuários.

### **7.2. CENÁRIO**

A coleta de dados aconteceu no Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Goiás (HC-UFG), em ambiente acadêmico, situado dentro do hospital, em sala destinada a esse tipo

de pesquisa de campo, que o próprio hospital disponibiliza. O período de coleta foi de janeiro de 2016 a novembro de 2017.

O motivo da escolha exclusiva do HC-UFG para o estudo deve-se ao seguinte fato: Quando houve a epidemia do ZIKV em Goiás, foi feita a “Força Tarefa do Zika”, a qual envolveu vários órgãos, cada qual responsável por uma função.



O Hospital e Maternidade Dona Íris (HM-DI) foi responsável pela triagem. Todo paciente que fizesse pré-natal, independente do local, que fosse identificado como um caso suspeito de infecção pelo ZIKV foi automaticamente encaminhado para o HM-DI para triagem, como protocolo pré-estabelecido. O parto foi realizado, ou no HM-DI, ou no Hospital Materno Infantil Doutor Jurandir do Nascimento, pois eram os únicos locais com médicos obstetras que foram capacitados para realização do parto de gestantes com suspeita de infecção pelo ZIKV, acompanhada por microcefalia, e coleta dos materiais necessários pra determinação do diagnóstico. Todos os exames laboratoriais foram destinados ao Laboratório Estadual de Saúde Pública Dr. Giovanni Cysneiros (LACEN) e todas as placentas e necrópsias para o HC-UFG.

### 7.3. AMOSTRA

Todas as 275 placentas cadastradas no HC-UFG no período do estudo foram avaliadas pelo serviço, sendo incluídas, neste estudo, 34 placentas (12,36%), sendo estratificadas em três grupos principais para comparação das alterações morfológicas: Grupo 1 – Placentas de pacientes com infecção pelo ZIKV confirmada por sorologia (7 amostras); Grupo 2 – placentas com suspeita de infecção pelo ZIKV por não haver sorologia confirmatória, porém com

ultrassonografia, clínica ou malformações sugestivas (22 amostras); e Grupo 3 – Placentas cujo laudo histopatológico apresentasse alterações descritas na literatura como sugestivas de infecção pelo ZIKV, mas que não houvesse nenhuma suspeita anterior por resultados ultrassonográficos, clínicos ou malformações (5 amostras), sendo este considerado o grupo controle. Foram excluídas placentas sem achados (descritos na literatura) sugestivos de ZIKV.

#### 7.4. COLETA DE DADOS

A coleta de dados ocorreu no HC-UFG, de maneira que os pesquisadores, autorizados pelo coordenador, analisaram os laudos de todas as placentas cadastradas no serviço (275 placentas), no período do estudo. Essa análise ocorreu em ambiente acadêmico situado dentro do hospital, sala destinada a este tipo de pesquisa de campo a qual o próprio hospital disponibiliza. O próprio hospital precisa resguardar os dados dos pacientes que estão sendo pesquisados e os pesquisadores necessitam, então, de ambiente propício e seguro.

A avaliação macroscópica e microscópica dos espécimes placentários segue um *check-list* próprio do serviço, desenvolvido a partir de protocolos nacionais e internacionais de padronização de laudos patológicos, sendo emitido, ao final do exame, um laudo contendo todas essas informações.

#### 7.5. MÉTODO DE AVALIAÇÃO DOS DADOS

Os achados morfológicos e histopatológicos das placentas, incluindo alterações, descritos nos laudos dos exames, foram tabulados individualmente, caso a caso, sendo descritos, na discussão, os elementos em comum ou discrepantes entre os casos e a literatura existente.

#### 7.6. ASPECTOS ÉTICOS

A preservação dos aspectos éticos faz parte do planejamento dessa pesquisa. Por isso a identidade dos pacientes não será identificada no estudo. Os casos são abordados como “Placenta 1”, “Placenta 2” e assim sucessivamente. Além disso, os dados encontrados na pesquisa servirão exclusivamente para fins científicos.

O projeto foi aprovado pelo ao Comitê de Ética e Pesquisa do HC-UFG conforme determina a resolução 466/12 do Conselho Nacional de Saúde. Número do parecer: 2.387.472

Os dados coletados foram utilizados para finalidade de pesquisa e produção do Trabalho de Curso e poderão ser publicados em periódicos científicos e apresentados em congressos.

Ficarão arquivados sob a responsabilidade do pesquisador principal por cinco anos e posteriormente serão deletados.

## 8. RESULTADOS

O Grupo 1 é composto por 7 amostras (20,59%), oriundas de pacientes com idade variando entre 23 e 41 anos, predominantemente multíparas e de gestação a termo. Os dados (aspectos morfológicos) de relevância, referentes a cada amostra, estão nas Tabelas 2 e 3.

**TABELA 2:** Aspectos morfológicos das placentas do Grupo 1.

PLACENTA	PESO	DIMENSÃO	TAMANHO CORDÃO	ESPIRAL DE CORDÃO	COR	CALCIFICAÇÃO	INFARTO DO PARÊNQUIMA	DEPÓSITO DE FIBRINA
1	295,0 g	13,3 x 10,0 x 2,7 cm	26,0 x 1,0 cm	15	Hipo transparente	Normal	Não	Sim
2	360g	16,0 x 13,5 x 3,0 cm	39,0 x 1,5 cm	11	Amarelada	Escassas	Sim (5%)	Não
3	350g	16,3 x 14,0 x 2,5 cm.	38,0 x 0,8 cm	10	Não informado	Ausente	Não	Não
4	405,0g	16,0 x 13,5 x 3,0 cm.	49,5 x 1,4 cm	14	Normal	Normal	Não	Não
5	430,0g	19,0 x 15,0 x 3,0 cm.	39,0 x 1,6 cm	24	Normal	Normal	Não	Não
6	490g	22,0 x 16,0 x 3,0 cm	50,0 x 2,0 cm	Não informado	Normal	Normal	Não	Não
7	495,0g	18,0 x 16,0 x 4,0 cm	43,0 x 1,7 cm	8	Normal	Normal	Não	Não

**TABELA 3:** Laudo final das placentas do Grupo 1.

PLACENTA	LAUDO
1	Maturação vilositária dismatura para a idade gestacional informada. Observaram-se calcificações distróficas, troncos vilosos com áreas de hiperplasia da camada muscular das artérias, além de hemorragia de estroma vilositário. O cordão umbilical continha uma artéria e uma veia.
2	Maturação vilositária e peso adequados a idade gestacional informada, apresentando raríssimos focos de vilosite crônica, sendo o infiltrado inflamatório basicamente linfocitário e periférico. Observam-se ainda, alguns focos de fibrose em troncos vilosos, bem como, hiperplasia muscular em alguns vasos.
3	Peso baixo e maturação vilosa adequada à idade gestacional informada. Verifica-se hiperplasia muscular importante em vasos de troncos vilosos e foco nodular de deposição excessiva de fibrose perivilosa. Ausência de vilosite, intervilosite, corioamnionite e funiculite nos cortes examinados.
4	Peso diminuído e maturação vilosa atrasada para a idade gestacional informada. A mesma apresenta alguns troncos vilosos contendo vasos com hiperplasia da camada muscular, sem sinais de vasculite. Ausência de vilosite, intervilosite, corioamnionite e funiculite nos cortes examinados.
5	Peso diminuído e maturação vilosa adequada para idade gestacional informada. A mesma apresenta vilosite crônica proliferativa polifocal, incluindo focos de vilosite ancorante, sendo o infiltrado constituído por linfócitos, histiócitos, plasmócitos e neutrófilos. Membranas contendo histiócitos com discreto pigmento intracelular acastanhado, favorecendo impregnação meconial.
6	Maturação vilositária e peso adequados a idade gestacional informada, com deposição intavilosa de fibrina. Ausência de vilosite, intervilosite, corioamnionite e funiculite nos cortes examinados.
7	Peso adequado e maturação vilositária atrasada para idade gestacional informada. Ausência de trombos e infartos. Ausência de vilosite, intervilosite, corioamnionite e funiculite nos cortes examinados.

O Grupo 2, contendo o maior número de casos (22 placentas, 64,70%), apresentou extremos de idade, variando de 15 a 46 anos, também predominando múltiparas e gestações a termo. Os dados referentes a esse Grupo estão nas Tabelas 4.1, 4.2, 5.1 e 5.2.

**TABELA 4.1:** Aspectos morfológicos das placentas 8 à 18 do Grupo 2.

PLACENTA	PESO	DIMENSÃO	TAMANHO CORDÃO	ESPIRAL CORDÃO	COR	CALCIFICAÇÃO	INFARTO DO PARÊNQUIMA	DEPÓSITO DE FIBRINA
8	520g	15,5 x 15,0 x 5,0 cm	53 x 1,5 cm	31	Não informado	Normal	Não	10%
9	425g	16,5 x 15,0 x 3,5 cm	34,5 x 1,4 cm	5	Verde	Acentuada	Não	Não
10	390g	17,0 x 11,5 x 2,4 cm	41,7 x 1,5 cm	11	Levemente amareladas	Normal	20%	Não
11	525g	19,0 x 15,0 x 5,0 cm	44,0 x 1,0 cm	12	Normal	Normal	Não	Não
12	390g	14,3 x 14,0 x 2,6 cm	27,0 x 1,5 cm	9	Opaca	Normal	Não	Não
13	560g	15,0 x 14,0 x 3,0 cm	39,0 x 1,8 cm	15	Normal	Não	2%	5%
14	205g	15,0 x 14,0 x 1,0 cm	19,0 x 1,0 cm	7	Não informado	Não	Não	Não
15	240g	23,0 x 12,0 x 4,0 cm	21,0 x 1,2 cm	9	Normal	Não	Não	Não
16	360g	14,0 x 13,5 x 6,0 cm	32,0 x 1,5 cm	3	Verde	Não informado	Não	Não
17	115g	13,5 x 12,0 x 2,0 cm	30,0 x 1,0 cm	5	Verde	Normal	Não	Não
18	380g	19,0 x 16,0 x 4,0 cm	33,0 x 1,5 cm	5	Normal	Normal	Não	Não

**TABELA 4.2:** Aspectos morfológicos das placentas 19 à 29 do Grupo 2.

PLACENTA	PESO	DIMENSÃO	TAMANHO CORDÃO	ESPIRAL DE CORDÃO	COR	CALCIFICAÇÃO	INFARTO DO PARÊNQUIMA	DEPÓSITO DE FIBRINA
19	315g	19,0 x 11,0 x 3,0 cm	53,0 x 1,5 cm	29	Normal	Não	Não	Não
20	480g	18,0 x 15,5 x 3,0 cm	41,0 x 1,6 cm	12	Normal	Normal	Não	Não
21	325g	14,5 x 12,0 x 4 cm	24,0 x 1,5 cm	9	Verde	Normal	Não	Não
22	385g	14,5 x 14,0 x 3,5 cm	32,5 x 1,3 cm	Não informado	Normal	Não	2%	Não
23	350g	15,5 x 13,0 x 3,0 cm	30 cm	7	Normal	Não	Não	Não
24	675g	16,0 x 16,0 x 7,0 cm	53,0 x 1,5 cm	19	Escurecida	Normal	Não	Não
25	495,0g	18,0 x 14,0 x 6,0 cm	52,0 x 1,0 cm	18	Normal	Normal	Não	Não
26	505,0 g	20,0 x 14,0 x 4,0 cm	49,0 x 1,0 cm	22	Normal	Normal	Não	Não
27	445,0 g	19,0 x 18,0 x 6,0 cm	60,0 x 2,0 cm	15	Opaca	Normal	Não	Não
28	345,0 g	18,5 x 15,5 x 5,0 cm	33,0 x 1,0 cm	7	Normal	Normal	5%	Não
29	485,0g	14,0 x 11,0 x 4,0 cm	43,0 x 1,0 cm	8	Opaca	Normal	Não	Não



**TABELA 5.1:** Laudo final das placentas 8 à 18 do Grupo 2.

PLACENTA	LAUDO
8	Maturação vilositária e peso adequados para idade gestacional informada. Ausência de vilosite, intervilosite, corioamnionite e funiculite o que não afasta a possibilidade infecção fetal, nos cortes examinados.
9	Maturação vilositária e peso adequados para idade gestacional informada, apresentando focos de material fibrinóide e escassas microcalcificações.
10	Maturação vilositária e peso adequados para idade gestacional informada. Nota-se troncos vilosos com várias artérias com esclerose fibromuscular. Observa-se ainda áreas de infarto crônico, bem como de aglutinação vilosa, sugerindo isquemia útero-placentária. Membranas com focos de corioamnionite crônica não granulomatosa, com infiltrado predominantemente linfocitário. Não se observa vilosite e intervilosite.
11	Maturação vilositária adequada e peso elevado para idade gestacional informada. Ausência de vilosite, intervilosite, infartos, corioamnionite e funiculite nos cortes examinados. O cordão umbilical continha uma artéria e uma veia.
12	Peso no limite inferior para a idade gestacional. A mucosa apresenta deposição maciça de fibrina perivilosa, além de hiperplasia da camada muscular de artérias de troncos vilosos. Observa-se trombo interviloso sugerindo hemorragia feto-materna, além de foco de infarto crônico crônico associado a descolamento nessa área. Ausência de vilosite, intervilosite, corioamnionite e funiculite nos cortes examinados.
13	Maturação vilositária e peso adequados a idade gestacional informada. Observa-se aumento dos nós sinciciais e áreas extensas de infarto e corioangiomatose consistente com insuficiência placentária crônica. Ausência de vilosite, intervilosite, corioamnionite e funiculite nos cortes examinados.
14	Peso diminuído e padrão de maturação vilosa exarcebada para idade gestacional informada de 28 semanas. A mesma apresenta focos de infartos crônicos, sugerindo isquemia útero-placentário, bem como hematoma transmural, que pode ser decorrente de descolamento prévio. As membranas apresentam focos de corionite aguda, sem amnionite ou vilosite, favorecendo infecção ascendente.
15	Peso baixo e padrão de maturação vilositária adequada para idade gestacional informada de 35 semanas. A mesma apresenta pequenos focos de fibrose vilosa, que podem corresponder a oclusão parcial da circulação funicular, alguns troncos vilosos mostram esclerose fibromuscular, lesão esta de etiologia desconhecida, mas que tem sido descritas em casos de restrição de crescimento intrauterino e de alterações no doppler. O quadro favorece isquemia útero-placentária, bem como alterações transitórias do fluxo umbilical. Ausência de vilosite, intervilosite, corioamnionite e funiculite nos cortes examinados.
16	Peso baixo e padrão de maturação vilositária não avaliável para a idade gestacional informada de 39 semanas. Fibrose vilositária e esclerose fibromuscular em troncos vilosos, esta última alteração é de causa desconhecida, mas que tem sido descrita em casos de restrição de crescimento intrauterino e alterações no doppler. Ausência de vilosite, intervilosite, corioamnionite e funiculite nos cortes examinado.
17	Peso diminuído para idade gestacional informada. Apresentando corioamnionite aguda, sem sinais de vilosite ou de intervilosite, sendo o quadro compatível com infecção ascendente.
18	Peso adequado e padrão de maturação vilositária dismaturo para idade gestacional informada. Presença de calcificações (2+/4+), focos de infarto com vilosidades coriônicas esclerosadas, aumento dos nós sinciciais e depósitos de material fibrinóide interviloso, sendo essas alterações compatíveis com insuficiência placentária crônica. Ausência de vilosite, intervilosite, corioamnionite e funiculite nos cortes examinados.

**TABELA 5.2:** Laudo final das placentas 19 à 19 do Grupo 2.

PLACENTA	LAUDO
19	Placenta sem informe clínico da idade gestacional, impossibilitando análise de adequação do peso e do padrão de maturação vilositária. Troncos vilosos apresentando artérias com esclerose fibrovascular, alteração vascular esta de causa desconhecida, mas que tem sido descrita em situações de restrição de crescimento intraútero e de alterações do doppler.
20	Vilosidades coriônicas dismaturas com focos de infarto. Não foi possível avaliar peso por falta do informe clínico da idade gestacional. Aumento dos nós sinusais. Presença de fibrose e focos de microcalcificação. Ausência de vilosite, intervilosite, corioamnionite e funiculite nos cortes examinados. Quadro de insuficiência placentária crônica.
21	Placenta sem informe clínico da idade gestacional, impossibilitando análise de adequação do peso e do padrão de maturação vilositária. Vilosite crônica com focos de agudização, não sido identificados fungos, protozoários ou inclusões virais pela presente metodologia. Ausência de corioamnionite ou de funiculite.
22	Na face materna observamos algumas áreas brancacentas ligeiramente elevadas. Vilosidades dismaturas com depósitos de material fibrinóide e aumento dos nós sinciciais, sem sinais de vilosite ou intervilosite.
23	Peso reduzido para idade gestacional informada, porém a maturação apresenta-se adequada. Verifica-se trombo intervilo favorecendo hemorragia feto materna. Ausência de vilosite, intervilosite, corioamnionite e funiculite nos cortes examinados. Presença de área brancacenta medindo 1,3 x 0,5 x 0,3 cm.
24	Peso aumentado e padrão de maturação vilosa atrasada para a idade gestacional informada. A mesma apresenta área de trombose subcorial, lesão esta de etiologia desconhecida. Ausência de vilosite, intervilosite, corioamnionite e funiculite nos cortes examinados. Placenta volumosa. Presença de área triangular subcoriônica endurecida.
25	Peso adequado e padrão de maturação vilositária adequado para a idade gestacional informada. Ausência de vilosite, intervilosite, corioamnionite e funiculite nos cortes examinados.
26	Peso adequado e vilosidades coriônicas dismaturas para idade gestacional informada. Presença de focos de infarto (1+/3+), aumento dos nós sinciciais, focos corangiomasose e deposição de material fibrinóide intervilo, neste material. Nota-se ainda esparsos histiócitos em membrana. Ausência de vilosite, intervilosite, corioamnionite e funiculite nos cortes examinados.
27	Vilosidades dismaturas e peso diminuído para idade gestacional informada. Apresenta áreas de infarto com depósitos de material hialino e aumento dos nós sinciciais.
28	Baixo peso e dismaturidade vilosa para idade gestacional informada. Ausência de trombos e infartos. Ausência de vilosite, intervilosite, corioamnionite e funiculite nos cortes examinados.
29	Placenta sem informe clínico da idade gestacional, impossibilitando análise de adequação do peso e do padrão de maturação vilositária. Presença de aumento dos nós sinciciais, focos de corangiomasose, áreas de infarto, deposição de material fibrinóide, focos de calcificação, sendo as alterações compatíveis com insuficiência placentária crônica. Ausência de vilosite, intervilosite, corioamnionite e funiculite nos cortes examinados.

O Grupo 3 é composto por 5 placentas (14,71%), cuja idade das pacientes variou entre 19 e 23 anos, predominantemente paciente multíparas e de gestação a termo. Os dados referentes a esse Grupo estão nas Tabelas 6 e 7.

**TABELA 6:** Aspectos morfológicos das placentas do Grupo 3.

PLACENTA	PESO	DIMENSÃO	TAMANHO CORDÃO	ESPIRAL DE CORDÃO	COR	CALCIFICAÇÃO	INFARTO DO PARÊNQUIMA	DEPÓSITO DE FIBRINA
30	380,0g	17,0 x 15,5 x 4,0 cm	31,0 x 2,0 cm	7	Normal	Sim	Não	Não
31	240g	19,5 x 13,0 x 5,0 cm	22,0 x 1,0 cm	5	Opaca	Normal	Não	Não
32	235g	16,0 x 13,5 x 3,5cm	28 x 1,8 cm	16	Normal	Normal	10% de área	Não
33	340g	17,0 x 14,0 x 1,5 cm	59,6 x 0,6 cm	27	Normal	Normal	Não	Não
34	290g	37,5 x 13,0 x 3,0 cm	41,0 x 2,0 cm	Não informado	Normal	Normal	Não	Não

**TABELA 7:** Laudo final das placentas do Grupo 3.

PLACENTA	LAUDO
30	Peso diminuído e padrão de maturação vilositária adequada para idade gestacional informada. Ausência de vilosite, intervilosite, corioamnionite e funiculite nos cortes examinados.
31	Peso adequado à idade gestacional apresentando vilosite e intervilosite crônica, com predomínio de histiócitos. Não observamos funiculite ou corioamnionite. O quadro favorece infecção hematogênica. Não foram vistos protozoários ou outros agentes identificáveis por esta metodologia nos cortes examinados. O espaço interviloso apresenta hemácias afoiçadas sendo o quadro compatível com doença falciforme materna.
32	Maturação vilosa adequada para a idade gestacional informada. Observam-se focos de vilosite/intervilosite crônica não granulomatosa, não tendo sido identificados agentes infecciosos visíveis por esta metodologia. Sugere-se avaliar possibilidade de STORCH.
33	Peso diminuído e dismaturidade vilosa. Verificam-se raríssimos focos de vilosite ancorante, além de vasculopatia trombótica e hiperplasia de músculo liso em vasos de troncos vilosos. Sugere-se avaliar a possibilidade de STORCH e Zika vírus.
34	Maturação exacerbada e peso diminuído para idade gestacional informada. Nota-se microfoco de vilosite crônica não granulomatosa, sem agentes infecciosos identificáveis pela presente metodologia (Etiologia infecciosa? Imunológica?).

## 9. DISCUSSÃO

De acordo com a literatura, placentas infectadas pelo ZIKV apresentam padrão de placentite crônica, com inflamação vilositária às custas de infiltrado linfoplasmocitário, além de edema, lesão do epitélio trofoblástico e aumento de HBCs vilosas, associada a alguns histiócitos em espaços intervilosos (intervilosite histiocitária). (MARTINES et al., 2015; MARTINES et al., 2016; MLAKAR et al., 2016; NORONHA et al., 2016).

A maioria das placentas do Grupo 1 não apresentaram vilosite e/ou intervilosite como era esperado, por esses achados serem considerados clássicos da infecção por STORCH, e tais placentas serem positivas para ZIKV. Já no Grupo 2, nenhuma amostra apresentou esse padrão de infecção, demonstrando que os padrões utilizados para suspeita de diagnóstico podem não ser tão precisos, e as alterações consideradas pela literatura como clássicas não ser tão específicas.

No Grupo 2, várias placentas apresentaram sinais de corioamnionite agudo, com ou sem funiculite associada, padrão de infecção descrito nas infecções gestacionais ascendentes. Além de Vilosite crônica, com focos de agudização, a qual sugere infecção placentária por patógenos mais associados a sepse neonatal, geralmente de trato gastrointestinal ou gênito-urinário materno.

Algumas placentas do Grupo 3 apresentaram o padrão descrito para infecção por ZIKV, que, entretanto, não é específico para este patógeno, podendo ser encontrado em outras infecções placentárias do grupo STORCH. Esse fato é mais pronunciado na Placenta 34 que, apesar de apresentar vilosite crônica não granulomatosa, evidencia maturidade vilositária exacerbada, o que leva a crer ser uma placentite causada por outro agente do grupo STORCH ou outra causa, incluindo autoimunidade. (MARTINES et al., 2015; MARTINES et al., 2016; NORONHA et al., 2016; MEHRJARDI et al. 2017).

Outro achado, também inespecífico, porém associado à infecção pelo ZIKV, é a alteração no desenvolvimento vilositário, sendo evidenciada, tanto imaturidade vilosa, quanto hiperplasia vilosa distal. Tal achado esteve presente em todos os três grupos. (MARTINES et al., 2015; MARTINES et al., 2016; NORONHA et al., 2016).

A calcificação anormal da placenta (fisiologicamente, a placenta apresenta focos de calcificação durante o curso das semanas gestacionais), é outro aspecto relatado, associado à infecção pelo ZIKV, contudo este achado também é inespecífico, podendo ocorrer em qualquer

situação de lesão e insuficiência placentária. Tal achado foi relatado nas Placentas 1 (Grupo 1), 9, 18 e 20 (Grupo 2), sendo que a Placenta 18 apresentava a maior quantidade de calcificações, sugerindo insuficiência placentária crônica. (MLAKAR et al., 2016).

Uma alteração vascular relatada na literatura, associada à infecção pelo ZIKV, é a hiperplasia da camada muscular de vasos do tronco viloso. No Grupo 1, apenas a Placenta 5 apresentou esse achado, que também foi relatado nas Placentas 12 (Grupo 2) e 33 (Grupo 3). A associação desse achado vascular na Placenta 33, associado à alteração do desenvolvimento vilositário supracitado podem sugerir infecção pelo ZIKV. (MARTINES et al., 2015; MARTINES et al., 2016; NORONHA et al., 2016; ESQUIVEL et al., 2018).

Aumento da deposição de fibrina perivilosa é outro achado relatado, contudo, também inespecífico. As Placentas 1 (Grupo 1), 8, 12 e 13 (Grupo 2) apresentaram esse achado. (MEHRJARDI et al. 2017). Já a Placenta 6, do Grupo 1 apresentou deposição de fibrina em vilosidades coriônicas, aspecto também relatado na literatura. (ESQUIVEL et al., 2018).

Outros achados relatados pela literatura incluem persistência da camada citotrofoblástica, espessamento da membrana basal trofoblástica, hipervascularização vilosa, vilosidades terminais edemaciadas com número reduzido de nós sinciciais e hiperplasia das células de Hoffbauer, contudo esses achados foram descritos posteriormente aos laudos emitidos e, portanto, não faziam parte do protocolo de avaliação microscópica do HC-UFG. (MEHRJARDI et al. 2017, SCHWARTZ, D. A., 2017 e ESQUIVEL et al., 2018).

Algumas alterações observadas nas amostras do presente estudo não foram associadas à infecção pelo ZIKV em nenhum artigo, contudo podem estar presentes em situações de infecções placentárias, tais como: baixo peso (Placentas 3, 4 e 5, do Grupo 1, Placentas 15, 16 e 28, do Grupo 2, e Placenta 30, do Grupo 3), espiralização (número de giros) do cordão umbilical (indício indireto de movimentação ou sofrimento fetal, podendo se alterar em condições de malformações neurológicas e de infecção gestacional, respectivamente), artéria umbilical única (Placenta 1, do Grupo 1, e Placenta 11, do Grupo 2) e infarto parenquimatoso (Placenta 2, do Grupo 1, e Placentas 10, 13, 22 e 28, do Grupo 2).

## **10. CONSIDERAÇÕES FINAIS**

A avaliação morfológica das placentas de gestações confirmadas ou suspeitas para infecção pelo vírus da Zika, associada a avaliação de placentas sem nenhuma suspeita de infecção levantou uma série de resultados, tais como:

- Achado de características descritas pela literatura, associadas à infecção pelo ZIKV, porém, em pequena amostragem (principalmente do Grupo 1), incluindo em gestações sem suspeição clínico-morfológica de infecção (Grupo 3).

- Achado de características não descritas pela literatura, que podem estar associadas à infecção pelo ZIKV, uma vez que estão presentes em todos os Grupos.

Associado ao fato da literatura ter apresentado achados morfológicos ainda não descritos na época do estudo, os resultados demonstram a necessidade de melhor caracterização das alterações morfológicas placentárias associadas à infecção pelo ZIKV, inclusive com padronização e estratificação dos achados.

Uma forma interessante de confirmação seria a realização de RT-PCR nas amostras, principalmente dos Grupos 2 e 3, para elucidação dos casos, contudo não é o foco do presente trabalho.

No Brasil, são poucos os estabelecimentos em que as placentas são destinadas, em sua totalidade, a exame histopatológico, sendo, geralmente, indicado o exame em situações de gestações de alto risco, mediante demanda do obstetra (a maioria das placentas, na prática, são previamente analisadas pelos obstetras na sala de parto e descartadas). A placenta traz consigo maior parte das informações de comorbidades gestacionais, mas é frequentemente menosprezada.

Critérios fetais para infecção pelo ZIKV já foram muito estudados e descritos, mas são extremos, ou seja, surgem após o nascimento do concepto, quando não há muito a se fazer. E muitas vezes, em infecções leves, as alterações fetais podem passar despercebidas. A placenta é uma rica fonte de informações sobre o desenrolar da gestação e totalmente passível de análise. Com a definição de critérios seguros e objetivos, pode-se fazer um rastreamento da circulação do vírus na população de forma eficiente e não invasiva.

Uma limitação da pesquisa fora a não padronização de seguimento do protocolo usado para laudar as placentas, devido à presença de vários profissionais patologistas, cada um com sua rotina e execução pessoal da laudagem.

Como viés de aferição, nem todas as unidades responsáveis que participaram da “Força Tarefa da Zika” efetivaram seus papéis com excelência. Assim, houve carência de resultados devido à não realização de exames necessários no período, e perda de dados que deveriam estar protocoladas.

Por fim, a realização da pesquisa ocorreu dentro do previsto em se tratando do que foi compelido a nossas exigências. Foi possível a agregação de conhecimentos os quais certamente não teria sido adquirido se não houvesse contato com o tema.

## 11. REFERÊNCIAS

ADIBI JJ et al. **The Lancet**, v 387, Issue 10027, 1587 – 1590.

BAURAKIADES E et al. **Histomorphometric and immunohistochemical analysis of infectious agents, T-cell subpopulations and inflammatory adhesion molecules in placentas from HIV-seropositive pregnant women.** Diagnostic Pathology, v. 6, n. 101, dezembro 2011.

CARDOSO CW et al. **Outbreak of Exanthematous Illness Associated with Zika, Chikungunya, and Dengue Viruses**, Salvador, Brazil. Emerging Infectious Diseases, v. 21, n. 12, dezembro 2015. Disponível em: <www.cdc.gov/eid>.

CHIBUEZE EC et al. **Zika virus infection in pregnancy: a systematic review of disease course and complications.** Bulll World Heal Organ, v. 6, p. 1 – 35, 2016.

DUFFY MR et al. **Zika Virus Outbreak on Yap Island, Federated States of Micronesia.** The new england journal of medicine, v. 360, n. 24, june 2009.

ESQUIVEL M et al. **Vertical transmission and placental pathology of twin pregnancies from Zika virus infected mothers.** American Journal of Obstetrics & Gynecology, january 2018.

FALCÃO M et al. **Guia de manejo da infecção pelo vírus zika.** Sociedade Brasileira de Infectologia, março 2016.

FAUCI MAS, MORENS MDM. **Zika Virus in the Americas — Yet Another Arbovirus Threat.** The New England Journal of Medicine, fevereiro 2016.

HEYMANN DL et al. **Zika virus and microcephaly: why is this situation a PHEIC?** The Lancet, v. 387, fevereiro 2016.

HUA M at al. **Single umbilical artery and its associated findings.** Obstet Gynecol. May 2010.

JURADO KA et al. **Zika virus productively infects primary human placenta-specific macrophages.** The Journal of Clinical Investigation, agosto 2016.

LEAL MC, MUNIZ LF, FERREIRA TSA et al. **Hearing loss in infants with microcephaly and evidence of congenital Zika virus infection.** Morb Mortal Wkly Rep, v. 65, p. 917 – 919, 2016.



LINDEN V et al. **Congenital Zika syndrome with arthrogryposis: retrospective case series study**. The BMJ, v. 354, agosto 2016.

LUZ KG, SANTOS GIV, VIEIRA RM. **Febre pelo vírus Zika**. Epidemiologia e Serviços de Saúde, v. 24, n. 4, p. 785-788, 2015.

MANIERO VC et al. **Dengue, Chikungunya e Zika vírus no Brasil: situação epidemiológica, aspectos clínicos e medidas preventivas**. ALMANAQUE MULTIDISCIPLINAR DE PESQUISA. v. 1, n. 1, 2016.

MARTINES RB et al. **Notes from the Field: Evidence of Zika Virus Infection in Brain and Placental Tissues from Two Congenitally Infected Newborns and Two Fetal Losses**. Morb Mortal Wkly Rep, v. 65, n. 06, p. 159 – 160, Fevereiro 2016.

MARTINES RB et al. **Pathology of congenital Zika syndrome in Brazil: a case series**. The Lancet, v. 388, p. 898 – 904, 2016.

MEHRJARDI MZ, SHOBEIRIAN F. **The role of the placenta in prenatally acquired Zika virus infection**. Virusdisease, v. 28, n. 3, p. 247-249, 2017.

MLAKAR J et al. **Zika Virus Associated with Microcephaly**. The new england journal of medicine, v. 374, n. 10, p. 951 – 958, março 2016.

MUSSO D et al. **Potential Sexual Transmission of Zika Virus**. Emerging Infectious Diseases, v. 21, n. 2, fevereiro 2015.

MUSSO D et al. **Zika virus: following the path of dengue and chikungunya?** The Lancet, v. 386, july 2015.

NORONHA L et al. **Zika virus damages the human placental barrier and presents marked fetal neurotropism**. Mem Inst Oswaldo Cruz, v. 111, p. 287 – 293, 2016.

OLIVEIRA-SZEJNFELD PS et al. **Congenital brain abnormalities and Zika virus: what the radiologist can expect to see prenatally and postnatally**. Radiology, v. 281, n. 1, outubro 2016.

PINTO JUNIOR VL et al. **Vírus Zika: Revisão para Clínicos**. Revista Científica da Ordem dos Médicos, novembro 2015.

RABELO K et al. **Placental inflammation and fetal injury in a rare zika case associated with Guillain-Barré Syndrome and abortion**. Frontiers in Microbiology, v. 9, p. 1018, 2018.

SALGE AKM et al. **Infecção pelo vírus Zika na gestação e microcefalia em recém-nascidos**: revisão integrativa de literatura. Revista eletrônica de enfermagem, Goiânia, v. 18, mar. 2016. ISSN 1518-1944.

SARNO M et al. **Infecção pelo Zika virus e natimorto**: um caso de hidropsia fetal, hidranencefalia e morte fetal. PLoS Negl Trop Dis, v. 10, n. 2, p. e0004517.

SCHULER-FACCINI L et al. **Possible association between Zika virus infection and microcephaly**. MMWR Early Release, v. 65, n. 3, p. 59 – 62, january 2016.

SCHWARTZ DA. **Viral infection, proliferation, and hyperplasia of Hofbauer cells and absence of inflammation characterize the placental pathology of fetuses with congenital Zika virus infection**. Archives of gynecology and obstetrics, v. 295, p. 1361-1368, 2017.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE INFECTOLOGIA. **Guia de manejo da infecção pelo vírus zika**. 2016.

TOMAL NR. **Zika vírus associado à microcefalia**. REVISTA DE PATOLOGIA DE TOCANTIS, v. 3, n. 2, p. 32-45, 2016.

VALLE D et al. **Zika, dengue e chikungunya**: desafios e questões. Epidemiologia nos Serviços de Saude, junho 2016.

VASCONCELOS PFC. **Doença pelo vírus Zika**: um novo problema emergente nas Américas?. Revista Pan-Amazônica de Saúde, v. 6, n. 2, p. 9-10, 2015.

VOUGA M, BAUD D. **Imaging of congenital Zika virus infection: the route to identification of prognostic factors**. Prenatal Diagnosis, v. 36, n. 9, p. 799 – 811, setembro 2016.

ZANLUCA C et al. **First report of autochthonous transmission of Zika virus in Brazil**. Memórias Instituto Oswaldo Cruz, v. 110, junho 2015.

ZARA ALSA et al. **Estratégias de controle do Aedes aegypti**: uma revisão. Junho 2016.