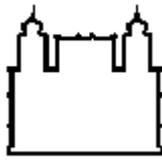




**Fundação Oswaldo Cruz
Instituto Nacional de Saúde da Mulher,
da Criança e do Adolescente Fernandes Figueira**

**ANÁLISE DA MORBIMORTALIDADE PERINATAL NA INFECÇÃO
CONGÊNITA PELO VÍRUS ZIKA**

Juliana Paiva de Souza



**Fundação Oswaldo Cruz
Instituto Nacional de Saúde da Mulher,
da Criança e do Adolescente Fernandes Figueira**

ANÁLISE DA MORBIMORTALIDADE PERINATAL NA INFECÇÃO CONGÊNITA PELO VÍRUS ZIKA

Juliana Paiva de Souza

Dissertação apresentada à Pós-graduação em Saúde da Criança e da Mulher, como parte dos requisitos para obtenção do título de Mestre em Saúde da Criança e da Mulher, do Instituto Nacional de Saúde da Mulher, da Criança e do Adolescente Fernandes Figueira, da Fundação Oswaldo Cruz.

Orientadora: Dra Maria Dalva Barbosa Baker Méio
Coorientadora: Dra Maria Elizabeth Lopes Moreira

**Rio de Janeiro
Fevereiro de 2019**

Ficha Catalográfica

CIP - Catalogação na Publicação

de Souza, Juliana.

ANÁLISE DA MORBIMORTALIDADE PERINATAL NA INFECÇÃO
CONGÊNITA PELO VÍRUS ZIKA / Juliana de Souza. - Rio de Janeiro, 2019.
102 f.; il.

Dissertação (Mestrado em Ciências) - Instituto Nacional de Saúde da
Mulher, da Criança e do Adolescente Fernandes Figueira, Rio de Janeiro - RJ,
2019.

Orientadora: Maria Dalva Barbosa Baker Méio.

Co-orientadora: Maria Elizabeth Lopes Moreira.

Bibliografia: Inclui Bibliografias.

1. Vírus Zika. 2. Infecção congênita. 3. Microcefalia. 4. Pequenos para
idade gestacional. I. Título.

Elaborada pelo Sistema de Geração Automática de Ficha Catalográfica da Biblioteca da Saúde da Mulher e
Criança/ICICI/IFF com os dados fornecidos pelo(a) autor(a).

Dedicatória

À minha amada mãe, que sempre foi minha grande incentivadora, e me ensinou a ter coragem e sabedoria para não desistir dos meus ideais. Meu muito obrigada.

Agradecimentos

Primeiramente aos meus orientadores, Dra Maria Dalva Barbosa Baker Méio e Dra Maria Elisabeth Lopes Moreira, pela dedicação, apoio e incentivo na elaboração neste projeto desde o início. À banca avaliadora que engrandeceu a dissertação com críticas construtivas.

À minha família, em especial à minha mãe Eliana e ao meu pai Ayrton, que sempre incentivaram minha qualificação e vivenciaram esse projeto com muito apoio e amor. Sem vocês esse sonho não seria possível. Aos meus irmãos Marcelo e Patrícia pelo carinho e torcida, e à minha cunhada Elidiane por toda ajuda concedida.

Ao meu companheiro, André, pelo incentivo diário e, sobretudo, pelo entendimento e paciência nos momentos de ansiedade e de ausência pelos estudos intermináveis.

Aos funcionários da secretaria Acadêmica sempre dispostos a ajudar e, principalmente, aos colegas da turma que me auxiliaram nas dúvidas e ansiedades nesse longo do curso, cujos trabalhos vi evoluir junto com o meu, em especial à minha grande amiga Laura que me iniciou nesse projeto e me amparou nos momentos de maior dificuldade.

Aos amigos de trabalho pelo incentivo e entendimento nos momentos mais difíceis desses dois anos.

Principalmente aos pacientes e familiares, pelo comprometimento e por permitirem a realização deste trabalho.

Sobretudo a Deus e Nossa Senhora Aparecida por me proporcionar essa oportunidade e permitir a conclusão de mais essa etapa em minha vida.

SUMÁRIO

LISTA DE TABELAS.....	1-VIII
LISTA DE FIGURAS.....	1-IX
LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS.....	1-X
RESUMO	1-XII
ABSTRACT	1-XIII
1 INTRODUÇÃO.....	14
2 JUSTIFICATIVA.....	16
3 OBJETIVOS	17
3.1 OBJETIVO GERAL.....	17
3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	18
4 REVISÃO TEÓRICA	18
4.1 INFECÇÃO PELO VZ E DOENÇAS INFECCIOSAS EMERGENTES E REEMERGENTES.....	18
4.2 INFECÇÃO PELO VÍRUS ZIKA.....	20
4.2.1 <i>Características sugestivas de infecção pelo VZ de acordo com diferentes áreas de acometimento⁹.....</i>	<i>24</i>
4.2.2 <i>Características sugestivas da Síndrome da Zika Congênita (SZC):</i>	<i>25</i>
4.3 FISIOPATOLOGIA DO ACOMETIMENTO NEUROLÓGICO NA INFECÇÃO CONGÊNITA PELO VÍRUS ZIKA	27
4.4 TRANSMISSÃO PLACENTÁRIA DO VÍRUS ZIKA	29
4.5 INFECÇÕES CONGÊNITAS.....	32
4.6 CRESCIMENTO FETAL.....	34
4.7 MORBIMORTALIDADE FETAL E NEONATAL	37
5 HIPÓTESE.....	40
6 MATERIAL E MÉTODOS.....	40
6.1 DESENHO DO ESTUDO	40
6.2 LOCAL DO ESTUDO.....	40
6.3 PERÍODO DO ESTUDO	41
6.4 POPULAÇÃO DO ESTUDO.....	41
6.4.1 <i>Definição de Infecção pelo Vírus Zika</i>	<i>41</i>
6.4.2 <i>Critérios de inclusão.....</i>	<i>43</i>
6.4.3 <i>Critérios de exclusão</i>	<i>43</i>
6.5 DESFECHOS	45
6.5.1 <i>Recém-nascido sintomático com microcefalia/atrofia cerebral</i>	<i>45</i>
6.5.2 <i>Recém-nascido sintomático sem microcefalia/atrofia cerebral.....</i>	<i>46</i>
6.5.3 <i>Recém-nascido assintomático</i>	<i>46</i>
6.5.4 <i>Neomorto.....</i>	<i>46</i>
6.5.5 <i>Óbito fetal.....</i>	<i>46</i>
6.5.6 <i>Recém-nascido Pré-termo</i>	<i>47</i>
6.5.7 <i>Recém-nascido pequeno para a idade gestacional (PIG).....</i>	<i>47</i>
6.6 COLETA DE DADOS.....	48

6.6.1	<i>Variáveis Maternas</i>	48
6.6.2	<i>Variáveis Perinatais</i>	49
6.7	ANÁLISE DOS DADOS	50
6.8	CÁLCULO AMOSTRAL	51
7	QUESTÕES ÉTICAS	51
8	ORÇAMENTO	52
9	RESULTADOS	52
10	DISCUSSÃO	70
11	LIMITAÇÕES DO ESTUDO	76
12	CONCLUSÕES	76
13	CONSIDERAÇÕES FINAIS	77
14	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	79
	APÊNDICES	90
	ANEXOS	100

LISTA DE TABELAS

TABELA 1: QUADRO CLÍNICO DAS PRINCIPAIS ARBOVIROSES.....	21
TABELA 2: CARACTERÍSTICAS POSSIVELMENTE ENCONTRADAS NA INFECÇÃO CONGÊNITA PELO VÍRUS ZIKA...	26
TABELA 3: ACHADOS SEMELHANTES NAS INFECÇÕES PELO VÍRUS ZIKA E PELOS AGENTES DO GRUPO TORCH33	
TABELA 4: DADOS PERINATAIS DA POPULAÇÃO ESTUDADA (N=189)*	54
TABELA 5: ESTRATIFICAÇÃO DE PREMATURIDADE E DE RESTRIÇÃO DE CRESCIMENTO INTRAUTERINO NA POPULAÇÃO ESTUDADA (N=187)*	58
TABELA 6: RELAÇÃO ENTRE OS DESFECHOS ENCONTRADOS E O TRIMESTRE DE INFECÇÃO (N=189).....	60
TABELA 7: CORRELAÇÃO DA SINTOMATOLOGIA DO RECÉM-NASCIDO COM INFECÇÃO CONGÊNITA PELO VÍRUS ZIKA COM A FREQUÊNCIA DE OCORRÊNCIA DE RECÉM-NASCIDOS PRÉ-TERMO OU PEQUENOS PARA IDADE GESTACIONAL (N=187*).....	62
TABELA 8: AVALIAÇÕES DOS RECÉM-NASCIDOS VIVOS DA POPULAÇÃO ESTUDADA	64
TABELA 9: DESCRIÇÃO DAS CARACTERÍSTICAS DOS RECÉM-NASCIDOS SINTOMÁTICOS DO ESTUDO FILHOS DAS GESTANTES INFECTADAS PELO VÍRUS ZIKA NA GESTAÇÃO, SEGUNDO AS ALTERAÇÕES ESPECÍFICAS CARACTERIZADAS NA LITERATURA.	65
TABELA 10: DISTRIBUIÇÃO DOS RESULTADOS DE RT-PCR* PARA VÍRUS ZIKA NA POPULAÇÃO TOTAL DO ESTUDO (N MÃE= 188/N RN=189)*	68
TABELA 11: DESCRIÇÃO DOS ÓBITOS DA POPULAÇÃO (N=6)	69

LISTA DE FIGURAS

FIGURA 1: POPULAÇÃO DO ESTUDO.....	44
FIGURA 2: FLUXOGRAMA DE SELEÇÃO DOS SUJEITOS DO ESTUDO	53
FIGURA 3: FLUXOGRAMA DOS DESFECHOS DO ESTUDO (N=189)*	56
FIGURA 4: DISTRIBUIÇÃO DOS RECÉM-NASCIDOS QUANTO AO DESFECHO CONSEQUENTE À INFECÇÃO CONGÊNITA PELO VÍRUS ZIKA (N=187)	57
FIGURA 5: DISTRIBUIÇÃO DA INFECÇÃO PELO VZ NAS GESTANTES AO LONGO DOS TRIMESTRES GESTACIONAIS (N= 188).....	59
FIGURA 6: DISTRIBUIÇÃO DOS RECÉM-NASCIDOS SINTOMÁTICOS, DE ACORDO COM O TRIMESTRE DA INFECÇÃO MATERNA NA GESTAÇÃO.	61
FIGURA 7: DISTRIBUIÇÃO DOS RECÉM-NASCIDOS PEQUENOS PARA IDADE GESTACIONAL, SEGUNDO, OS PERCENTIS, DE ACORDO COM O TRIMESTRE DA INFECÇÃO MATERNA NA GESTAÇÃO.	61
FIGURA 8: FICHA DE COLETA DE DADOS	91
FIGURA 9: TCLE – PÁGINA 1	92
FIGURA 10: TCLE – PÁGINA 2	93
FIGURA 11: TCLE – PÁGINA 3	94
FIGURA 12: TCLE – PÁGINA 4	95
FIGURA 13: TCLE – PÁGINA 5	96
FIGURA 14: TCLE – PÁGINA 6	97
FIGURA 15: TCLE – PÁGINA 7	98
FIGURA 16: TCLE – PÁGINA 8	99
FIGURA 17: PARECER DO CEP – PÁGINA 1	100
FIGURA 18: PARECER DO CEP – PÁGINA 2	101
FIGURA 19: PARECER DO CEP – PÁGINA 3	102

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

AIG - Adequado para idade gestacional

BERA - "*Brainstem Evoked Response Audiometry*"

CAAE - Certificado de Apresentação para Apreciação Ética

CDC - "*Center for Disease Control and Prevention*"

CIUR – Crescimento intrauterino restrito

DP - Desvio Padrão

DUM - Data da última menstruação

E- Estatura

ESPII - Emergência de Saúde Pública de Importância Internacional

ESPIN - Emergência de Saúde Pública de Importância Nacional

F.O - Exame de Fundo de olho

GIG - Grande para idade gestacional

HIV - "*Human Immunodeficiency Virus*"

HPP – História patológica pregressa

IBGE - Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística

ICVZ – Infecção congênita pelo vírus Zika

IFF/FIOCRUZ - Instituto Nacional de Saúde da Mulher, da Criança e do Adolescente Fernandes Figueira / Fundação Oswaldo Cruz

IG - Idade Gestacional

MS - Ministério da Saúde

OMS - Organização Ministério da Saúde

P10- Percentil 10

P3 - Percentil 3

PC – Perímetro cefálico

PEATE – Potencial Evocado Auditivo de Tronco Encefálico

PIG - Pequeno para idade gestacional

PMT- Prematuridade

PN - Peso de Nascimento

RN - Recém-nascido

RNA - "*Ribonucleic Acid*"

RNM - Ressonância nuclear magnética

RT-RT-PCR - "*Reverse transcription polymerase chain reaction*"

SIM - Sistema de informação de mortalidade

SINASC – Sistema de informação sobre nascidos vivos

SNC - Sistema nervoso central

SUS - Sistema único de saúde

SZC - Síndrome da zika congênita

TCC - Tomografia computadorizada de crânio

TORCH - Toxoplasma gondii, outros (Listeria monocytogenes, treponema pallidum, vírus da varicela zoster, vírus da imunodeficiência humana, enterovírus e parvovírus B19), vírus da rubéola, citomegalovírus e herpes simples vírus

USTF - Ultrassonografia transfontanela

USG - Ultrassonografia

VZ – Vírus Zika

RESUMO

A infecção materna pelo vírus Zika tende a causar mais efeitos prejudiciais ao feto e à criança do que à mãe, devido ao grande potencial de graves consequências para o feto, como abortos, perda fetal, baixo peso ao nascer e vários tipos de malformações congênitas. A epidemia de microcefalia instalada no Brasil em 2015 e 2016 motivou essa dissertação de mestrado cujo objetivo é estudar a frequência de ocorrência dos desfechos na prole resultante da infecção congênita pelo vírus Zika e correlacioná-los com o momento da infecção viral durante a gravidez. Este estudo teve como propósito contribuir não apenas com a ampliação de conhecimentos nessa área, ainda em investigação, mas também com subsídios para o sistema de saúde brasileiro atender a população acometida pela epidemia. O método utilizado foi descritivo, transversal, que partiu de estudo prospectivo de coorte da infecção pelo vírus Zika, já em andamento no Instituto Nacional de Saúde da Mulher e do Adolescente Fernandes Figueira / Fundação Oswaldo Cruz. Da prole das mães infectadas na gestação 66,3% (IC 95% 59,1-73,1) foi assintomática e 33,7% (IC 95% 26,9-40,9) apresentaram alterações no exame e/ou foram a óbito após o nascimento. Cerca de 22,5% (IC 95% 16,7-29,1) tiveram microcefalia/atrofia cerebral, restando 11,2% (IC 95% 7,0-16,6) que apresentaram manifestações menos agressivas da infecção, porém com características sugestivas do espectro da doença congênita pelo VZ. O total de microcefalia foi 18,7% (IC 95% 13,4-25,0), sendo 12,7% (IC 95% 8,4-18,4) severa. A proporção de casos de recém-nascidos pequenos para idade gestacional foi 21,9% (IC 95% 16,2-28,5), sendo que cerca da metade correspondeu a recém-nascidos abaixo do P3, 11,2% (IC 95% 7,0-16,6). O total de pré-termos foi 15,5% (IC 95% 10,6-21,5). Os 2 óbitos fetais e os 4 neomortos encontrados representam 1% (IC 95% 0,1-3,7) e 2% (IC 95% 0,5-5,3%), respectivamente. De maneira geral quanto mais precoce os sintomas na gestação maior o número de recém-nascidos com alterações sugestivas da infecção VZ. Dos recém-nascidos com manifestações da infecção congênita pelo VZ, a sintomatologia materna ocorreu em 20,8%, 6,5% e 2,7% respectivamente no 1º, 2º e 3º trimestres gestacionais. O estudo confirmou relações já apresentadas em outros trabalhos, de que quanto mais precoce a infecção na gestação, maior morbimortalidade dos acometidos. O destaque foi ter encontrado um maior percentual de nascidos pequenos para idade gestacional comparando com a população brasileira e com os demais estudos da população de recém-nascidos expostos ao VZ na gestação. O nascimento de pequenos para idade gestacional por uma restrição do crescimento durante o desenvolvimento intrauterino pode ser consequência desta infecção sobre o feto na gestação. Assim o encontro desse achado no exame de ultrassom fetal também pode servir como mais um recurso para diagnóstico precoce da infecção pelo VZ. As graves consequências a curto e longo prazo do nascer pequeno para a idade gestacional precisam ser consideradas como uma demanda resultante dessa epidemia para adequação do planejamento assistencial à saúde dessa população.

Palavras-chave: Vírus Zika; Infecção congênita; Morbimortalidade; Microcefalia; Recém-nascidos; Malformações congênitas; Pequeno para a idade gestacional

ABSTRACT

The maternal infection by Zika virus tends to cause more harmful effects to the fetus and the child than to the mother, due to the large potential for serious consequences for the fetus, such as miscarriages, fetal loss, premature birth, low birth weight and various types of congenital malformations. The epidemic of microcephaly installed in Brazil in 2015 and 2016 originated this master's thesis whose objective is to study the frequency of occurrence of the outcomes in the fetus resulting from the congenital infection by the Zika virus and to correlate them with the time point of the viral exposure during pregnancy. Therefore, this study aimed to contribute not only with the expansion of knowledge in this area, still little known, but also with subsidies for the Brazilian health care system to assist the population affected by the epidemic. The method used was a descriptive, cross-sectional study within in a prospective cohort study of Zika virus infection, already in progress at the Instituto Nacional de Saúde da Mulher, da Criança e do Adolescente Fernandes Figueira / Fundação Oswaldo Cruz. The majority of the offspring of the infected mothers in pregnancy were asymptomatic (66.3%, 95% CI 59.1-73.1) and 33.7% (95% CI, 26.9-40.9) presented alterations in the examination and / or died after birth. About 22.5% (95% CI, 16.7-29.1) had microcephaly / cerebral atrophy, remaining 11.2% (IC 95% 7.0-16.6), which presented less aggressive manifestations due to infection, but with characteristics suggestive of the spectrum of congenital disease by ZV. The total microcephaly was 18.7% (95% CI 13.4-25.0), 12.7% (CI 95% 8.4-18.4) classified as severe. The proportion of cases of newborns small for gestational age was 21.9% (95% CI 16.2-28.5), and around half of them were newborns below P3, 11.2% (CI 95% 7.0-16.6). The total of preterm births was 15.5% (95% CI 10.6-21.5). The 2 fetal deaths and the 4 newborns found represent 1% (95% CI 0.1-3.7) and 2% (95% CI 0.5-5.3%), respectively. In general, the earlier the symptoms in gestation, the greater the number of newborns with changes suggestive of ZV infection. Of the newborns with manifestations of congenital infection, maternal symptoms occurred in 20.8%, 6.5% and 2.7% respectively in the 1st, 2nd and 3rd gestational trimesters. The study confirmed the relationships already reported by other studies, that the earlier the infection in pregnancy, the greater the morbidity and mortality of those affected. The highlight was to have found a higher percentage of small births for gestational age than the other studies of the population of newborns exposed to ZV during pregnancy. The growth restriction during the intrauterine development may occur as a consequence of this infection on the fetus. Thus the finding of intrauterine growth restriction in fetal Ultrasound may also serve as another resource for the diagnosis of ZV infection during pregnancy. The serious short and long-term consequences of being born small for gestational age need to be considered in the adequacy of health care planning for this new population resulting from the epidemic of ZV.

Keywords: Zika virus; Congenital infection; Morbidity and mortality; Microcephaly; Newborn; Birth defect; Small for gestational age.

1 INTRODUÇÃO

A infecção pelo Vírus Zika (VZ) tende a causar sintomas leves e autolimitados na maior parte dos indivíduos adultos afetados, apesar de cursar com alguns casos graves de comprometimento neurológico, com desenvolvimento da Síndrome de Guillain Barré. Já a infecção na gestante, mesmo com poucos ou nenhum sintoma, se mostrou preocupante pelos efeitos potencialmente graves observados sobre o feto e a criança. O amplo espectro de acometimento inclui abortos, perdas fetais, parto prematuro, baixo peso ao nascer além de diversos tipos de malformações congênitas principalmente no sistema nervoso central, podendo acarretar o aumento da morbimortalidade fetal e neonatal¹.

Os primeiros relatos do VZ ocorreram em 1947 quando foram isolados em macacos *rhesus* da Uganda, na floresta Zika, justificando sua denominação², e os primeiros casos em humanos foram na Tanzânia e Nigéria³. Até 2007 raros casos de infecção pelo VZ tinham sido reportados, quando houve um surto que afetou 74,6% da população da micronésia, e, de 2013 a 2014⁴, 32.000 pessoas na região da Polinésia Francesa⁵. A partir daí, a distribuição da doença que permanecia apenas na África subsaariana, sudoeste da Ásia e nas Américas⁶, se disseminou e o crescimento exponencial do número de casos sintomáticos ou suspeitos pelos continentes se tornou consenso internacional⁷.

Uma possível associação entre infecção pelo VZ e complicações neurológicas graves foi aventada durante a epidemia da Oceania e da África do Sul e, posteriormente, na epidemia da Polinésia Francesa quando houve um aumento de oito a vinte vezes na incidência da Síndrome de Guillain Barré⁶.

Em 2015 mais de 1,3 milhões de casos suspeitos de infecção pelo VZ foram identificados no Brasil em um período de 9 meses⁸, quando notavelmente houve um aumento de vinte vezes na incidência de microcefalia no nordeste brasileiro em comparação ao relato do ano anterior, antes do início da infecção⁹.

Apesar dos esforços internacionais para conter essa epidemia, a infecção pelo VZ se disseminou para 62 países e territórios^{10 11} tornando-se uma ameaça global para saúde. Devido à sua relação inesperada com a microcefalia o Ministério da Saúde (MS) do Brasil decretou Emergência de Saúde Pública de Importância Nacional (ESPIN) em novembro de 2015 e a Organização Mundial da Saúde (OMS) a declarou Consenso de Emergência de Saúde Pública de Importância Internacional (ESPII) em 1º de fevereiro de 2016¹¹.

Foi notória a mudança de perfil da doença causada pelo VZ nos últimos anos e, por isso, está sendo considerada uma doença infecciosa reemergente, devido à maior gravidade de suas consequências e seu alto poder de disseminação.

Em novembro de 2016 a infecção pelo VZ deixou de ser considerada uma ESPII pela OMS, devido à redução expressiva da notificação compulsória dos casos notada pela Secretaria de Vigilância em Saúde Brasileira no final de 2016, quando também foi decretado fim da ESPNI em maio de 2017^{12 13}.

Um crescente número de evidências clínicas, epidemiológicas e moleculares confirma o papel causal da infecção congênita pelo VZ no desenvolvimento da microcefalia¹⁴. Primeiramente, observou-se a associação espaciotemporal entre casos de microcefalia e infecções pelo VZ¹⁵ e posteriormente estudos de caso-controle com gestantes infectadas com VZ no Brasil demonstraram o poder dessa associação¹⁶. Cabe ressaltar o trabalho de De Araújo e Col (2016) que utilizou os dados preliminares da epidemia em Recife com muita perspicácia para construir

um estudo caso controle e evidenciar estatisticamente a força de associação da infecção congênita pelo VZ e risco do recém-nascido vir a ter microcefalia¹⁷. Também houve a detecção de VZ e seus genomas completos em tecidos de bebês e fetos afetados^{18 19}, além de cultura de células em modelos animais demonstrarem a infecção por VZ em células e tecidos²⁰.

Diante desse contexto, o estudo visou avaliar os principais desfechos fetais e neonatais decorrentes da infecção congênita pelo VZ, considerando o momento da infecção viral durante a gestação.

2 JUSTIFICATIVA

Frente ao cenário dessa epidemia se faz necessário detalhar as repercussões causadas por uma doença que acarreta desfechos com prognóstico tão comprometedor para fetos e neonatos como a infecção congênita pelo VZ. Mesmo com os estudos realizados e em andamento nessa área, ainda existem muitas lacunas no conhecimento, tanto relacionado à fisiopatologia quanto à história natural da doença na gestante e sua prole⁷. Esta pesquisa poderá contribuir com o acréscimo do conhecimento através da análise da frequência das principais consequências que alteram a morbimortalidade do feto e recém-nascido, considerando o período de infecção por esse vírus durante a gestação.

Descrever os diferentes desfechos causados pela infecção vertical pelo VZ numa população referenciada para um Hospital especializado na saúde da mulher e da criança pode contribuir para estimar a magnitude das adequações que o sistema de saúde brasileiro necessita para fornecer suporte e seguimento aos setores da população afetados, norteando a construção de políticas públicas eficazes para prevenção e controle desse novo espectro tão grave da doença.

Nesse aspecto, duas políticas públicas de saúde no sistema de saúde brasileiro, o SUS (Sistema Único de Saúde) estão envolvidas diretamente. No âmbito da Política Nacional de Atenção Integral à Saúde da Mulher²¹, o conhecimento gerado pela dissertação poderá fornecer subsídios para adequação do planejamento familiar de acordo com a realidade atual da doença. Já na Política Nacional de Atenção Integral à Saúde da Criança²², o estudo poderá contribuir como uma fonte de dados para ajudar o governo a estabelecer o impacto da infecção congênita pelo VZ na morbimortalidade infantil.

Ademais, visto que a doença pelo VZ é considerada como parte do grupo das doenças infecciosas emergentes e reemergentes, a proposta de análise do acometimento fetal e neonatal, considerando o período da viremia pelo VZ na gestação, pode corroborar para a compreensão de alguns mecanismos fisiopatológicos responsáveis pelo dano causado pela infecção vertical, principalmente durante a embriologia fetal. É nesses mecanismos que se baseiam a busca de vacinas ou drogas que possam vir a impedir a transmissão vertical pelo VZ e evitar esses desfechos adversos.

3 OBJETIVOS

3.1 OBJETIVO GERAL

Analisar a frequência de ocorrência dos desfechos na prole resultante da infecção congênita pelo vírus Zika e correlacioná-los com o momento temporal da infecção viral durante a gravidez.

3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

Descrever a frequência de ocorrência dos desfechos fetais e neonatais decorrentes da infecção vertical pelo VZ.

Estudar a distribuição desses desfechos de acordo com o período da gestação em que ocorreu a infecção pelo VZ.

4 REVISÃO TEÓRICA

4.1 INFECÇÃO PELO VZ E DOENÇAS INFECCIOSAS EMERGENTES E REEMERGENTES

A infecção pelo VZ durante essa epidemia mostrou um perfil inesperado, diferente da descrição clássica, com rápida disseminação e consequências graves principalmente para feto e neonato. Essa situação se enquadra no conceito de doenças infecciosas emergentes e reemergentes, que pelo CDC (*Center for Disease Control and Prevention*) é aquela cuja incidência em humanos vem aumentando nas últimas décadas²³. De acordo com Luna 2002²⁴ existem duas situações em relação a essas doenças: 1- O surgimento ou identificação de novos problemas de saúde e novos agentes infecciosos; 2- A mudança no comportamento epidemiológico de doenças já conhecidas, incluindo a introdução de agentes já conhecidos em novas populações de hospedeiros suscetíveis.

Muitos são os determinantes relacionados à reemergência da infecção pelo VZ, abrangendo diversos fatores como os demográficos, sociais e políticos, econômicos, ambientais, relacionados ao desempenho do setor de saúde e até aos fatores adaptativos dos próprios microorganismos. Primeiramente, as grandes

mudanças climáticas que vêm ocorrendo, não apenas em escala nacional, mas em escala mundial, como o aquecimento global, tem influenciado no aumento de doenças transmitidas por vetores como as arboviroses²⁵. Outro fator contribuinte para epidemia foi o grande fluxo de pessoas para o Brasil durante a Copa das Confederações em 2013 e a Copa do Mundo em 2014, o que pode ter facilitado a entrada do vírus no país²⁶. A destruição ambiental, urbanização desorganizada com aglomeração intensa de pessoas, condições sanitárias precárias e a falência do sistema de saúde também propiciam um ambiente adequado para disseminação dos vetores e conseqüentemente do vírus^{24 25}. Ademais, mutações genéticas e adaptação do vírus estão sendo estudados como justificativa para mudança de perfil da doença causada pelo VZ.

Análises filogenéticas revelaram que as cepas do VZ são provenientes de duas diferentes linhagens, a africana e a asiática. A cepa asiática pode ter acumulado mutações em relação aos antepassados de sua linhagem, levando à epidemia brasileira. Um estudo publicado em setembro de 2017 por Yuan L²⁷ evidenciou que apenas uma única mutação na proteína S139N, uma lipoproteína viral, provavelmente ocorrida antes do surto de 2013 da Polinésia Francesa, pode ser responsável pelo aumento da infectividade do VZ. Nesse estudo essa mutação evidenciou alteração em células progenitoras neurais humanas in vitro, e, em camundongos, levou à microcefalia grave e aumento da mortalidade. O estudo de Liu Y²⁸, publicado em maio de 2017, mostrou que o VZ pode ter evoluído com uma mutação espontânea na proteína NS1, proteína não estrutural, que promoveu maior poder e prevalência de infecção do VZ nos mosquitos, fato que pode ter facilitado a transmissão durante essa epidemia nas Américas.

4.2 INFECÇÃO PELO VÍRUS ZIKA

O VZ pertence à família de vírus *Flaviviridae* e é transmitido pelo mosquito *Aedes*. Atualmente, outras formas de transmissão já foram descritas como picada de outros insetos infectados pelo VZ, transmissão sexual e infecção vertical²⁹. A transmissão pelo leite humano e transfusão sanguínea também são possíveis, porém, ainda estão em investigação. Não há dados suficientes para contraindicar a amamentação no caso de uma infecção vertical. Em humanos a infecção cursa com quadro clínico, em geral, brando ou até assintomático em cerca de 80% dos infectados²⁹.

A febre por VZ é classificada como uma doença febril aguda, autolimitada, com período de incubação de 3 a 12 dias e duração de 3 a 7 dias, geralmente sem complicações graves. O paciente suspeito apresenta exantema maculopapular pruriginoso acompanhado de dois ou mais dos seguintes sinais e sintomas: febre ou hiperemia conjuntival sem secreção e prurido ou poliartralgia ou edema periarticular³⁰. A infecção pelo VZ quando sintomática pode cursar com febre baixa, exantema maculopapular pruriginoso, artralgia, mialgia, cefaleia, hiperemia conjuntival e, menos frequentemente, edema, odinofagia, tosse seca e alterações gastrointestinais, principalmente vômitos. Formas graves e atípicas são raras, mas, quando ocorrem, podem excepcionalmente evoluir para óbito³¹.

No Brasil ocorreram simultaneamente, em meados de 2015 e início de 2016, infecções por três principais arboviroses: Dengue, Chikungunya e Zika, tendo sido denominada como “A tríplice epidemia”³². Ainda hoje permanece limitado o diagnóstico sorológico diferencial das arboviroses na população brasileira. A semelhança entre as características clínicas pode ter causado complicações não

só no manejo clínico dos pacientes, como também pode ter atrasado a descoberta das implicações da infecção vertical pelo VZ como a microcefalia.

Na tabela 1, modificada do original, estão expostos os principais sinais e sintomas da doença pelo VZ, onde se evidencia diferenças sutis em relação as outras arboviroses.

Tabela 1: Quadro Clínico das Principais Arboviroses

Sinais/Sintomas	Dengue	Zika	Chikungunya
Febre (duração)	Acima de 38°C (4 a 7 dias)	Sem febre ou subfebril 38°C (1 a 2 dias subfebril)	Febre alta >38°C (2 a 3 dias)
Manchas na pele (Frequência)	Surgem a partir do quarto dia em 30% - 50% dos casos	Surgem no primeiro ou segundo dia em 90%-100% dos casos	Surgem em 2-5 dias em 50% dos casos
Dor nos músculos (Frequência)	+++ /+++	++ /+++	+ /+++
Dor na articulação (Frequência)	+ /+++	++ /+++	+++ /+++
Intensidade da dor articular	Leve	Leve/Moderada	Moderada/Intensa

Edema de articulação	Raro	Frequente e de leve intensidade	Frequente e de moderado a intenso
Conjuntivite	Raro	50%-90% dos casos	40%
Cefaleia (Frequência e intensidade)	+++	++	++
Prurido	Leve	Intenso	Moderado
Hipertrofia ganglionar (Frequência)	Leve	Intensa	Moderada
Discrasia	Moderada	Ausente	Leve
Acometimento Neurológico	Raro	Mais frequente que Dengue e Chikungunya	Raro (predominante em neonatos)

Fonte: modificado de Carlos Brito – Professor da Universidade Federal de Pernambuco (atualização em dezembro/2015)³⁰.

A transmissão materno-fetal do VZ pode ocorrer durante qualquer período da gestação, inclusive periparto. Não há relatos de infecção do VZ adquirida por uma criança no momento do parto, levando à microcefalia, porém algumas crianças infectadas tardiamente na gestação, que nascem aparentemente assintomáticas, podem vir a apresentar alterações no neurodesenvolvimento ao longo do tempo. Já os recém-nascidos e as crianças que adquirem infecção do VZ após o parto parecem ter um curso suave, semelhante ao observado em adultos³³.

Nesse sentido é provável que o primeiro trimestre da gestação represente o período gestacional em que o feto seja mais sensível à microcefalia associada ao

VZ³⁴. Entretanto, a morte fetal tem sido relatada em mulheres que foram infectadas desde o início até 32 semanas de gestação, o que sugere que VZ pode ter consequências fetais devastadoras em diversas épocas gestacionais¹⁶. Além disso, a microcefalia associada ao VZ foi relatada mesmo em mães com infecção assintomática por VZ, o que indica que a gravidade da doença materna pode não prever os desfechos fetais³⁵.

Portanto, um ponto fundamental dessa infecção congênita notado durante a epidemia é a possibilidade de um amplo espectro de acometimento da prole de gestantes infectadas pelo VZ. Não está claro por que o VZ tem sido associado a defeitos congênitos durante a atual epidemia na América Latina, e não durante os outros surtos históricos. Diversos fatores podem estar envolvidos na teratogenicidade do VZ como fatores ambientais, mutações virais, coinfeções, respostas imunes maternas ou até a genética hospedeira, alguns discutidos ao longo do texto³⁶.

Assim como outras infecções congênitas, não só o neonato como também o feto pode ser afetado, podendo acarretar desde abortos espontâneos, perdas fetais, insuficiência placentária e crescimento intrauterino restrito (CIUR), parto prematuro, recém-nascidos pequenos para idade gestacional, diversos graus de malformações sistêmicas, principalmente do Sistema Nervoso Central (SNC) e até óbito neonatal³⁶.

A literatura conseguiu reunir achados e descrever diversas alterações que podem estar presentes no feto ou neonato durante ou após a gestação, sendo divididas em dois diferentes grupos: alterações sugestivas de infecção congênita pelo VZ e de Síndrome da Zika Congênita (SZC).

4.2.1 Características sugestivas de infecção pelo VZ de acordo com diferentes áreas de acometimento⁹:

- **Alterações em exames de imagem:** Calcificações cerebrais, distúrbio do desenvolvimento cortical cerebral, predomínio do espessamento cortical fronto-parietais, polimicrogiria, simplificação do padrão de giração ou sulcação cerebral, ventriculomegalia ou dilatação ventricular, alteração do padrão de fossa posterior, hipoplasia de tronco cerebral, cerebelo e corpo caloso;
- **Alterações na visão ou audição:** Alterações no mapeamento de retina, lesão do epitélio retiniano, achados incomuns de pigmentação, lesões circulares atróficas da retina, alterações de nervo óptico (hipoplasia, atrofia parcial ou completa, aumento da escavação papilar), alteração da função visual e da função auditiva que cursa com alteração de testes como emissões otoacústicas e BERA (*Brainstem Evoked Response Audiometry*, em inglês);
- **Alterações neurossensoriais:** Alterações de tônus muscular e da postura, exacerbação dos reflexos primitivos, hiperexcitabilidade, hiperirritabilidade, crises epilépticas, dificuldade de sucção e deglutição, disfagia, alterações de fundoscopia (retina e nervo óptico) e movimentos oculares anormais;
- **Achados clínicos dismorfológicos:** microcefalia, desproporção craniofacial, deformidade articulares e de membros.

A Síndrome da Zika Congênita (SZC) foi caracterizada através da descrição de um conjunto de achados de características presentes em pacientes com microcefalia^{37 38}.

4.2.2 Características sugestivas da Síndrome da Zika Congênita (SZC):

- **Categoria Neurológica:** Microcefalia, hidrocefalia, lisencefalia, polimicrogiria, paquigiria, agiria, holoprosencefalia, ventriculomegalia, anormalidades do corpo caloso, calcificação intracerebral, destruição cerebral;
- **Categoria Oftalmológica:** Atrofia coriorretinal, anormalidades do nervo óptico, maculopatias, anormalidades vasculares;
- **Categoria Músculo-esquelética:** artrogripose, craniossinostose, pé torto, displasia acetabular;
- **Categoria genitourinária:** Criptorquidia, hipospádia;
- **Outras:** Crescimento intrauterino restrito (CIUR), anasarca, hipoplasia pulmonar, artéria umbilical única.

A tabela 2 resume as principais características encontradas nos recém-nascidos acometidos pela Infecção Congênita pelo vírus Zika, mapeadas segundo Moore *et al* (2017)³⁷.

Tabela 2: Características possivelmente encontradas na infecção congênita pelo vírus Zika.

Características gerais e específicas da infecção congênita pelo vírus Zika	
Morfologia	Microcefalia severa
Craniana	Cavalgamento de suturas cranianas Proeminência de osso occipital Redundância nugal
Alterações	Calcificações subcorticais
Cerebrais (Exames de imagem)	Afilamento cortical Alteração do padrão dos giros cerebrais Ventriculomegalia Anormalidade do corpo caloso Diminuição da substância branca Hipoplasia cerebelar
ALTERAÇÕES ESTRUTURAIS	
Anormalidade	Atrofia coriorretiniana
Ocular	Manchas pigmentares focais macular Hipoplasia ou atrofia do Nervo Óptico Anomalia estrutural (microcefalia, coloboma) Atrofia ou hipoplasia do N.O

	Contraturas	Artrogripose múltiplas
	Congênicas	Pé torto congênito uni ou bilateral
		Sd. piramidal inicial e extrapiramidal
		Deficiência motora
ALTERAÇÕES	Sequelas	Deficiência Cognitiva
FUNCIONAIS	Neurológicas	Hipertonia/espasticidade
		Irritabilidade
		Epilepsia
		Dificuldade de deglutição

Fonte: Modificado pelo autor. Moore CA, Erin Staples J, Dobyys WB, Pessoa A, Ventura C V, Borges da Fonseca E, et al. Characterizing the Pattern of Anomalies in Congenital Zika Syndrome for Pediatric Clinicians³⁷.

4.3 FISIOPATOLOGIA DO ACOMETIMENTO NEUROLÓGICO NA INFECÇÃO CONGÊNITA PELO VÍRUS ZIKA

Infecções virais verticais que resultam em insultos ao sistema nervoso central são relativamente raras, destacando-se as causadas pelos agentes citomegalovírus, herpes vírus e rubéola dentre os já conhecidos por causarem patologias fetais. Entre os flavivírus, apenas alguns casos foram relatados de vírus da encefalite do Oeste do Nilo em gestantes como provável causa de sequelas neurológicas em fetos³⁰.

A infecção congênita pelo VZ afeta diretamente o desenvolvimento do SNC embrionário. Há evidências que a célula precursora neuronal é um alvo crucial desse vírus, resultando em morte celular e desregulação da progressão do ciclo

celular, o que pode justificar consequências tão graves para o neurodesenvolvimento do feto ou recém-nascido infectado¹⁹.

A formação do SNC em humanos se inicia na fase de gastrulação, em torno do 14º dia embrionário, quando ocorre um espessamento da membrana ectodérmica, que dará origem à placa neural. A partir daí dois grandes processos vão correr de forma sequencial: a formação do tubo neural e o desenvolvimento do prosencéfalo³⁹.

A microcefalia, uma das alterações mais notórias encontradas nos fetos afetados pela infecção congênita pelo VZ, é um distúrbio da fase de proliferação neuronal que ocorre num período precoce da gestação, entre 3º e 4º mês, quando as células radiais gliais e da glia mais se proliferam. Ela é definida como um transtorno grave do desenvolvimento do cérebro fetal que resulta em um tamanho de cabeça menor que o normal e frequentemente causa atraso no neurodesenvolvimento. A patogênese da microcefalia é heterogênea, inclui diversas causas genéticas e até fatores ambientais que podem alterar a formação cerebral e o desenvolvimento neurológico. Sendo assim, qualquer fator que interfira na proliferação e na diferenciação ou na morte neuronal pode levar à microcefalia. Esses fatores podem não só afetar o desenvolvimento do cérebro, bem como comprometer outras partes do corpo e gerar outros distúrbios associados, causando um conjunto de alterações que caracterizam a infecção congênita pelo VZ³⁹.

Os exames de neuroimagem mostram que outras malformações do desenvolvimento cortical fetal também estão presentes nessa infecção congênita, como os distúrbios da migração neuronal, caracterizados pelo deslocamento das células neuronais da matriz germinativa até o córtex cerebral, fato que ocorre

principalmente entre 3^o e 5^o mês de gestação. Como consequências das malformações dessa fase estão descritas: a lisencefalia, esquizecefalia, paquigiria, polimicrogiria, heterotopia neuronal e displasias focais^{39 40}.

Vale ressaltar que a definição de microcefalia adotada pelo Ministério da Saúde do Brasil incluiu os seguintes valores após a última revisão⁹:

- Recém-nascido pré-termo (idade gestacional menor que 37 semanas): circunferência craniana menor que -2 desvios-padrão (DP), segundo a curva de crescimento InterGrowth21 ⁴¹ de acordo com a idade e sexo;
- Recém-nascido a termo ou pós termo (idade gestacional igual ou maior que 37 semanas): circunferência craniana menor que -2 desvios-padrão (DP), segundo a tabela da OMS, de acordo com a idade e sexo⁴².

Todos esses fatos sugerem uma longa duração da patogênese do vírus Zika no SNC ou uma suscetibilidade em mais fases do desenvolvimento cortical, fato que pode ser explicado pela transmissão placentária³⁹.

4.4 TRANSMISSÃO PLACENTÁRIA DO VÍRUS ZIKA

É fato que o VZ consegue vencer a barreira placentária e atingir o líquido amniótico e os tecidos fetais. Porém, os mecanismos pelos quais o vírus acessa o embrião permanecem desconhecidos. Ainda não se sabe se a placenta funciona como meio de proteção ou facilitador da infecção viral⁴³.

Infecções precoces na gestação cursam comumente com calcificações placentárias, depósito de fibrina e consequente esclerose da placenta, indicando um pior fluxo sanguíneo uteroplacentário e consequente aumento do risco de desfechos mais graves. Aborto e perda fetal podem estar relacionados à disfunção placentária decorrente da infecção pelo VZ⁴⁴. Já em estágios mais avançados da

gestação a placenta apresenta maturidade suficiente para minimizar a contaminação viral⁴⁵.

A confirmação de casos expostos ao VZ aparentemente assintomáticos ao nascimento, que posteriormente desenvolveram alterações oculares, auditivas e no desenvolvimento neuropsicomotor, foram associadas à infecção materna no final da gravidez. Tal fato sugeriu que a placenta pode ser vulnerável ao vírus em qualquer estágio da gestação⁴⁴.

No período anterior a dez semanas gestacionais a circulação materno-fetal ainda não está estabelecida, e por isso, o vírus encontra maior dificuldade em acessar o tecido embrionário pela via hematogênica. Sendo assim, nesse momento, a entrada viral no espaço interviloso deve ocorrer através das glândulas secretórias uterinas, por *plugs* trofoblásticos, ou pelo espaço entre os trofoblastos. Posteriormente, necessita atravessar mais duas barreiras epiteliais para ter acesso ao embrião: a membrana coriônica e amniótica e duas cavidades preenchidas com fluido. Já após o estabelecimento da circulação materno fetal, o vírus pode se deslocar pelo estroma placentário e acessar diretamente o capilar fetal²⁹.

Durante o processo de placentação normal, no primeiro e no início do segundo trimestres, ocorrem as ondas de migração trofoblásticas, onde citotrofoblasto periférico invade e destrói a camada músculo-elástica, respectivamente, das porções decidual e miometrial das artérias espiraladas⁴⁶. A infecção fetal ocorre mais frequentemente durante a infecção primária materna através da passagem do vírion pelo trofoblasto derivado das células tronco embrionárias. Essas células iniciais se mostram mais vulneráveis à infecção pelo VZ do que o trofoblasto proveniente de uma placenta mais madura, evidenciando que o feto fica mais vulnerável ao vírus no primeiro trimestre, especificamente antes

do estabelecimento da barreira vilo-trofoblástica. Isso pode ocorrer por duas razões: a primeira por não haver resposta imune bem estabelecida nesse período embrionário tão precoce e a segunda pela entrada facilitada do vírion pelo trofoblasto através do endossomo num processo conhecido como “mimetismo apoptótico”⁴⁷.

Os macrófagos placentários, conhecidos como células de Hofbauer, geralmente surgem aproximadamente aos 18 dias de gestação, permanecendo até o termo. Eles ficam localizados ao lado do capilar fetal na placenta o que facilita a execução da sua função de proteção ao feto contra os principais germes provenientes da mãe, sendo consideradas, então, as primeiras células de defesa fetais⁴⁴. Estudos in vitro evidenciaram uma hiperplasia e proliferação exagerada dessas células de Hofbauer na placenta infectada por VZ. Elas podem reconhecer equivocadamente a proteína E localizada na superfície viral, facilitando sua entrada no estroma placentário. Paralelamente, o processo inflamatório desencadeado pela produção de citocinas pró inflamatórias, estimuladas também pelas células de Hofbauer, pode desestruturar a arquitetura local facilitando a entrada do vírus na circulação fetal⁴⁸.

O fato de outros vírus, como por exemplo, o herpes vírus e o vírus da dengue, causarem deformidade da arquitetura do sinciciotrofoblasto placentário pode facilitar a entrada do VZ no feto. Isso justificaria não só a maior virulência da epidemia no Brasil, comparada as demais localidades, bem como a distribuição da doença do ponto de vista geográfico e sócio econômico, uma vez que mais de 90% da população brasileira já foi infectada pelo vírus da dengue e herpes simplex nessas mesmas localidades⁴⁹.

4.5 INFECÇÕES CONGÊNITAS

As infecções durante a gravidez são uma das causas mais importantes de morbimortalidade fetal e neonatal. Embora as anomalias congênitas sejam raras, as infecções congênitas podem causar a morte do embrião ou feto, causando abortos e óbitos fetais. O feto pode ser afetado, não somente pela transmissão direta do agente, mas também indiretamente pelas consequências da infecção materna, como por exemplo, parto prematuro ou o crescimento intrauterino restrito (CIUR). A transmissão da infecção durante a gestação varia dependendo do agente infeccioso, da idade gestacional no momento da transmissão e do estado imunitário da mãe. De maneira geral, as infecções primárias durante a gestação são muito mais prejudiciais que as reinfecções ou as reativações de uma infecção. Sendo assim, comumente, as infecções tendem a acarretar sequelas tanto mais graves quanto mais precoce for o momento da infecção e, quanto menor for a idade gestacional, maior o risco. Algumas infecções são assintomáticas no momento do nascimento mas apresentam manifestações clínicas tardias e podem ser evidentes somente anos depois, no entanto, a maioria se manifesta ainda na primeira infância⁵⁰.

O termo "TORCH" é utilizado como acrônimo para designar microrganismos associados a doenças congênitas conhecidas e representa *Toxoplasma gondii*, outros (*Listeria monocytogenes*, *Treponema pallidum*, vírus da varicela zoster, vírus da imunodeficiência humana -HIV-, enterovírus e parvovírus B19), vírus da rubéola, citomegalovírus e herpes simples vírus⁵¹. As semelhanças entre os distúrbios congênitos que são induzidos por agentes patogênicos TORCH e VZ são notáveis, principalmente em relação ao neurotropismo. Semelhante ao VZ, a infecção fetal por *Toxoplasma gondii*, vírus da rubéola, citomegalovírus, varicela Zoster e outros

agentes patogênicos, estão associados à microcefalia, embora a sequência de interrupção do crescimento do cérebro fetal pareça ser característica da microcefalia associada ao VZ. Sua infecção fetal produz um efeito citopático e uma falta de inflamação na histopatologia do cérebro que são uma reminiscência da síndrome da rubéola congênita⁵². A Tabela 3 demonstra a semelhança de alterações nos recém-nascidos de acordo com cada quadro clínico das TORCH.

Tabela 3: Achados semelhantes nas infecções pelo vírus Zika e pelos agentes do grupo TORCH

Achados na infecção congênita pelo VZ	TORCH
Aborto, óbito fetal/neonatal	Sífilis, Rubéola
CIUR	Sífilis, Rubéola, Citomegalovírus
Lesões ósseas e contratura congênita	Sífilis, Rubéola
Microcefalia	Sífilis, Toxoplasmose, Citomegalovírus, Rubéola
Ventriculomegalia, Hidrocefalia, Hidranencefalia	Sífilis, Toxoplasmose, Citomegalovírus, Herpes
Calcificações Cerebrais	Toxoplasmose, Citomegalovírus, Herpes
Alterações na morfologia do crânio	Citomegalovírus
Sequelas neurológicas	Sífilis, Citomegalovírus, Toxoplasmose, Herpes, Rubéola
Lesões oculares	Sífilis, Toxoplasmose, Citomegalovírus, Rubéola
Déficit auditivo	Rubéola, Citomegalovírus

Fonte: Adaptado de Secretaria de Vigilância em Saúde/Secretaria de Atenção à Saúde. Orientações integradas de vigilância e atenção à saúde no âmbito da Emergência de Saúde Pública de Importância Nacional. Ministério da Saúde. 2016;99⁵³.

SZC- Síndrome da Zika Congênita; TORCH-Toxoplasma gondii, outros (Listeria monocytogenes, Treponema pallidum, vírus da varicela zoster, vírus da imunodeficiência humana, enterovírus e parvovírus B19), vírus da rubéola, citomegalovírus e herpes simples vírus.

A associação entre VZ e microcefalia fetal foi inesperada, pois os flavivírus não estão associados à infecção congênita, o que sugere que este desfecho pode ser específico para infecção congênita pelo VZ. Ao contrário de outros agentes patogênicos da TORCH, que geralmente são transmitidos através de contato pessoa a pessoa ou através de alimentos contaminados, o VZ normalmente é transmitido por mosquito e, portanto, requer medidas de controle de saúde pública substancialmente diferente do que para os outros agentes patogênicos da TORCH³⁶.

À luz da evidência atual disponível, o VZ pode ser considerado um novo membro da família de agentes patogênicos da TORCH e dadas as graves anomalias congênitas associadas a essa infecção, pode ser apropriado incluir mais diretamente o VZ no acrônimo, como TORCHZ³⁶.

4.6 CRESCIMENTO FETAL

Infecções virais congênitas crônicas causadas por agentes do grupo TORCH, assim como a do VZ, podem causar crescimento intrauterino restrito, principalmente anteriormente a 20^a semana de gravidez, podendo levar não só ao nascimento de recém-nascido pequeno para idade, como também prematuro⁵⁴.

Prematuridade é definida pela OMS como nascimento do neonato com idade gestacional inferior à 37 semanas, de acordo com a data da última menstruação materna. Existe uma subdivisão dos recém-nascidos prematuros de acordo com a idade gestacional: Prematuro extremo é o que nasce com menos de 28 semanas; muito prematuro, entre 28 e 31 semanas e 6 dias; e prematuro moderado entre 32 semanas e 36 semanas e 6 dias. O prematuro moderado pode ser reclassificado em prematuro tardio cuja idade gestacional de nascimento está entre 34 semanas

e 36 semanas e 6 dias⁵⁵. A prematuridade é a principal causa de morte no primeiro ano de vida no Brasil. Um estudo de abrangência nacional realizado em 2011-2012 estimou uma prevalência de nascimentos prematuros de 11,5%⁵⁶. Os que nascem prematuramente e sobrevivem apresentam maior risco de alterações no neurodesenvolvimento e de eventos crônicos na vida adulta, como hipertensão, diabetes, dislipidemias e obesidade⁵⁷.

O neonato também é classificado de acordo com o peso de nascimento. Baixo peso ao nascer é definido por recém-nascidos com menos que 2.500g. Muito baixo peso são os menores que 1500g e extremo baixo peso os menores que 1.000g. O peso do nascimento ainda é relacionado com a idade gestacional gerando outra classificação de acordo com a adequação do peso para idade gestacional. Dessa forma os neonatos são classificados em: adequado para idade gestacional (AIG), grandes para idade gestacional (GIG) e pequenos para idade gestacional (PIG)⁵⁸.

As taxas de prevalência dos recém-nascidos PIG são variáveis. No Brasil, em serviços de baixa complexidade no Rio Grande do Sul, 3,3% dos recém-nascidos foram classificados como PIG^{59,60} enquanto que, em uma das maternidades mais alto risco materno-fetal do Brasil em São Paulo, foram 17,9%⁶¹. Recém-nascidos PIG tem maior risco de morbidade e mortalidade em relação aos bebês que nascem com peso dentro da normalidade. Isso se deve ao fato de poderem ter mais eventos adversos como parto prematuro, asfixia perinatal, distúrbio da termorregulação, hipoglicemia, policitemia e distúrbio do sistema imune⁶².

Muitos dos recém-nascidos classificados como PIG ao nascimento são constitucionalmente pequenos, não tendo sofrido restrição no crescimento dentro

do útero. A ultrassonografia é um dos exames mais importantes no diagnóstico do CIUR pois, além de permitir sua identificação, possibilita acompanhar a velocidade de crescimento do feto, identificar o tipo de crescimento e avaliar a vitalidade⁶³.

A causa da restrição do crescimento intrauterino é variável, podendo ser decorrente de uma alteração patológica ocorrida durante a gestação, como no caso da infecção congênita pelo VZ. A incidência de CIUR também varia segundo os critérios de definição e as configurações das curvas de normalidade. De modo geral, pode-se afirmar que o CIUR é um problema clínico comum, reconhecido em 7% a 15% das gestações. No Brasil está estimada entre 10% e 15%³¹. As doenças infecciosas virais fetais estão relacionadas com 5% a 10% dos casos de CIUR⁶⁴.

A causa mais comum de CIUR é o déficit de passagem de nutrientes e oxigênio através da placenta para o feto, sendo um órgão fundamental para o crescimento fetal. Assim, a insuficiência vascular placentária, causando hipóxia da placenta, é causa importante de restrição do crescimento intrauterino⁴⁶.

As alterações no crescimento do feto variam de acordo com a fase em que ocorre o agravo fetal, permitindo que ele seja classificado em três grupos distintos que guardam associação com os fatores etiológicos e com a intensidade da lesão fetal provocada:

- **Simétrico:** Ocorre no início da gestação e resulta de agressão, de modo global, à hiperplasia celular. O efeito é irreversível e se traduz em um feto proporcionalmente pequeno, cujas causas são: intrínsecas, como anomalias congênitas, ou extrínsecas como infecções pré-natais e casos de desnutrição materna intensa, desde o início da gestação. Importante lembrar que o CIUR simétrico é, muitas das vezes, constitucional e não é acompanhado de qualquer anormalidade morfológica fetal aparente⁶³;

- **Assimétrico:** decorre de agressão tardia e compromete a fase de hipertrofia celular. O feto apresenta diminuição da gordura subcutânea e de órgãos de menor tamanho. A hipertensão arterial e a desnutrição materna, no final da gestação, são causas responsáveis pelo CIUR assimétrico, seguidas pela gemelaridade e por entidades maternas ocasionadoras de diminuição da oxigenação do espaço interviloso, como as cardiopatias cianóticas, as colagenoses, as anemias severas, o diabetes mellitus grave, além das grandes altitudes. Esse tipo é responsável pela maioria dos casos de CIUR⁶³;
- **Misto:** é caracterizado pela associação dos tipos simétrico e assimétrico. O feto é agredido em sua fase de hiperplasia celular e, com o evoluir da gestação, se somam alterações no aumento volumétrico das células⁴⁶.

Assim como as outras infecções do grupo TORCH, os achados até o momento sugerem que a provável causa do CIUR na infecção pelo VZ é proveniente da infecção da própria placenta e o dano resultante, a insuficiência placentária, além da resposta imune dentro da própria placenta também podem contribuir para o CIUR e todas suas repercussões³⁶.

4.7 MORBIMORTALIDADE FETAL E NEONATAL

Morbidade é uma variável epidemiológica característica de seres vivos e refere-se ao conjunto de indivíduos que adquirem doenças em um dado intervalo de tempo e lugar, sendo estudada através dos indicadores epidemiológicos, como taxa de incidência, taxa de prevalência, taxa de ataque entre outras. Já a mortalidade é uma propriedade natural dos seres vivos, e refere-se ao conjunto de indivíduos que morrem em um dado intervalo de tempo em um espaço. O risco ou

probabilidade que qualquer pessoa na população apresenta de vir a morrer em decorrência de uma doença é calculado pela taxa ou coeficiente de mortalidade. Esses indicadores são muito utilizados para medir o índice de saúde de uma população⁶⁵.

Abortamento espontâneo é definido como a expulsão ou extração de um produto da concepção com menos de 500g e/ou estatura menor que 25 cm, ou menos de 22 semanas de gestação, que tenha ou não evidências de vida⁵⁸. Pode ser classificado como abortamento espontâneo quando ocorre perda involuntária da gestação⁶⁶. No Brasil, as estimativas mais recentes indicam 730.000 a 1.000.000 abortamentos, a cada ano⁶⁶. Embora se verifique decréscimo destes números na última década, a taxa atual de 3,7 abortamentos por 100 mulheres em idade reprodutiva ainda é, muitas vezes, superior aos valores observados nos países da Europa Ocidental, onde o abortamento é legal, seguro e acessível. Além disso, no Brasil, os indicadores acerca do problema do abortamento revelam fortes desigualdades sociais e regionais⁶⁷. Em um estudo de 2010, de abrangência nacional, a prevalência do relato de aborto espontâneo foi de 14% em todo país⁶⁸.

Óbito fetal é definido como a morte do produto da gestação antes da expulsão ou de sua extração completa do corpo materno, independentemente da duração da gravidez e se caracteriza quando o feto, depois da separação, não respira nem mostra nenhum outro sinal de vida como batimentos cardíacos, pulsações do cordão umbilical ou movimentos efetivos dos músculos de contração voluntária⁵⁸. A prevalência dos óbitos fetais representa um indicador apropriado para a análise da assistência obstétrica e neonatal e de utilização dos serviços de saúde. A taxa de mortalidade fetal é calculada usando o número total de óbitos fetais no numerador e o número de nascimentos totais (nascidos vivos e óbitos

fetais) no denominador. Porém, quando o critério de idade gestacional e peso para definir aborto e o óbito fetal sofreu variação na definição pela OMS, em 2010, acarretou modificação do valor no Brasil, que se encontra em uma faixa intermediária pela atual definição, com uma taxa de 10,97/1.000 nascimentos, em 2010. Entretanto, de modo geral, a mortalidade fetal apresentou queda no país nos últimos anos⁶⁹.

Neomorto é o produto da morte ocorrida no período neonatal, ou seja, nas quatro primeiras semanas, isto é, entre 0 e 28 dias incompletos após o nascimento⁵⁸. A mortalidade infantil em 2016 interrompeu décadas de queda de mortes de bebês no Brasil, foram 14 mortes a cada mil nascidos em 2016⁷⁰.

O principal componente da mortalidade infantil atualmente é o neonatal precoce (0-6 dias de vida) e grande parte das mortes infantis acontece nas primeiras 24 horas (25%), indicando uma relação estreita com a atenção ao parto e nascimento. As principais causas de óbitos neonatais segundo a literatura são a prematuridade, a malformação congênita, a asfixia intraparto, as infecções perinatais e os fatores maternos, com uma proporção considerável de mortes evitadas por ação dos serviços de saúde⁷¹. Desde novembro de 2015, o Brasil teve 351 mortes provocadas por infecção pelo vírus pelo boletim epidemiológico do Ministério da Saúde que contabilizou dados até 14 de abril de 2018⁷⁰.

A infecção congênita pelo VZ, incluindo microcefalia grave e uma série de outras malformações congênitas causadas por ele, tem impactos abrangentes para o feto, o recém-nascido e a sociedade como um todo, e ainda não estão bem estabelecidos⁷².

5 HIPÓTESE

Quanto mais precoce a infecção pelo VZ na gestação mais graves serão as consequências para o feto ou recém-nascido afetado.

6 MATERIAL E MÉTODOS

6.1 DESENHO DO ESTUDO

Foi realizado um estudo descritivo, de corte transversal, abrangendo uma população específica que ainda se encontra em acompanhamento no Instituto Nacional de Saúde da Mulher, da Criança e do Adolescente Fernandes Figueira / Fundação Oswaldo Cruz (IFF/FIOCRUZ). Este projeto fez parte do estudo de coorte prospectiva da infecção pelo VZ em andamento no mesmo local: “Exposição vertical ao Zika vírus e suas consequências para o neurodesenvolvimento infantil”, inscrito com seguinte número do Certificado de Apresentação para Apreciação Ética (CAAE) 526756616000005269.

6.2 LOCAL DO ESTUDO

O estudo foi realizado no IFF/FIOCRUZ. Este hospital público se localiza na zona sul da cidade do Rio de Janeiro, no bairro do Flamengo, e é especializado no cuidado de grande complexidade em ginecologia, obstetrícia, neonatologia e pediatria, atendendo uma população com diferentes condições socioeconômicas, referenciada de diversos serviços de assistência básica de saúde para investigação e acompanhamento de patologias graves e raras. As características do Instituto

localizado em área da cidade com maior poder aquisitivo e o atendimento especializado e qualificado faz com que as mulheres e crianças atendidas na unidade tenham melhor situação sócio econômica do que a população de outros serviços de saúde pública da cidade. Os pacientes do estudo foram provenientes do Departamento de Obstetrícia e Neonatologia.

6.3 PERÍODO DO ESTUDO

O estudo envolveu a população referenciada e incluída no estudo de coorte abrangente já citado, desde março de 2016 a abril de 2017.

6.4 POPULAÇÃO DO ESTUDO

Gestantes e suas respectivas proles comprovadamente infectadas pelo VZ durante a gestação, conforme explicado no item abaixo, acompanhadas no IFF/FIOCRUZ.

6.4.1 Definição de Infecção pelo Vírus Zika

Para avaliação da infecção pelo VZ durante a gestação foi considerado apenas o critério laboratorial comprovando a infecção em qualquer material biológico pesquisado, seja na gestante ou até mesmo no feto ou neonato.

Até o momento, no Brasil, ainda não existem ensaios sorológicos comerciais disponíveis para detecção de anticorpos específicos para o VZ que tenham eficácia no seu uso, devido à reação cruzada com as demais arboviroses de alta prevalência na população como já mencionado. Assim, o exame preconizado para confirmação laboratorial da infecção é RT-PCR, “Reverse transcription polymerase chain reaction”, em português, reação em cadeia da polimerase via transcriptase

reversa. Esse exame consiste em detectar a partícula viral por biologia molecular, sendo que o material genético, RNA viral (“*Ribonucleic Acid*”, ácido ribonucleico em português) é o primeiro que pode ser detectado em diversos tipos de amostras, e por isso é tido como o padrão ouro. Porém, umas das principais limitações é o fato de o RT-PCR se manter positivo somente na fase aguda da doença, apesar de o RNA viral poder ser detectável em algumas pessoas infectadas por períodos mais longos em certos tipos de amostras³¹.

Portanto, nesse estudo, a confirmação da infecção na gestação foi através do RT-PCR positivo para VZ em qualquer material biológico analisado como no soro de sangue periférico, urina, líquido amniótico, placenta, líquido dos recém-nascidos ou até mesmo tecidos fetais, durante ou após a gravidez. Os exames foram realizados em diferentes laboratórios, tanto do próprio IFF, como externos, dentre eles o Laboratório Central Noel Nutels (LACEN-RJ) que é uma instituição pública de saúde vinculada a Subsecretaria de Vigilância em Saúde da Secretaria de Estado de Saúde do Rio de Janeiro e o laboratório de flavivírus da FIOCRUZ. Os materiais foram provenientes de diversos setores do hospital como dos Departamentos de Obstetrícia e Neonatologia já referenciados, além da patologia clínica do hospital.

Em relação à definição da temporalidade do trimestre gestacional em que ocorreu a infecção viral, foi considerado o momento em que surgiram os primeiros sinais e sintomas maternos sugestivos do quadro de doença causados pelo VZ na gravidez. Para isso, foram utilizadas como referência as principais manifestações descritas pelo Ministério da Saúde Brasileiro citados no referencial teórico, sendo o *rash* típico da doença um dos sinais mais marcantes.

Conforme especificado no tópico infecção pelo VZ, cerca de 80% dos indivíduos infectados são assintomáticos. Sendo a população do estudo, em sua maioria, referenciada de outros serviços de saúde, tanto públicos, quanto particulares, para o acompanhamento no IFF por terem apresentado expressão clínica de infecção pelo VZ, foi reunida uma amostra diferenciada de gestantes acometidas. Portanto, as mães e/ou sua prole colheram RT-PCR e, como a maioria teve quadro clínico bem definido, a avaliação temporal da infecção materna foi dividida em trimestres da gestação, sendo 1º até 13 semanas e 6 dias, 2º entre 14 e 27 semanas e 6 dias, 3º após 28 semanas até 40 semanas e 6 dias⁷³.

6.4.2 Critérios de inclusão

- Grávidas infectadas pelo VZ, independentemente da idade gestacional, e suas respectivas proles até 28 dias de vida.

As gestantes foram referenciadas de outros serviços, tanto públicos ou privados, por terem tido RT-PCR positivo para VZ, sintomatologia e/ou evidência de alguma alteração fetal no USG sugestivos da infecção pelo VZ. Nem todos os recém-nascidos nasceram no IFF, sendo posteriormente encaminhados para acompanhamento neste instituto pela confirmação laboratorial ou suspeita clínica de infecção congênita pelo VZ até 28 dias de vida.

6.4.3 Critérios de exclusão

- Feto ou neonato com infecção comprovada por outro agente do grupo TORCH.
- Recém-nascidos com síndromes genéticas e/ou alterações cromossômicas detectadas durante a vida fetal ou ao nascimento.

- Situações específicas encontradas na população que provavelmente não são consequências da infecção congênita pelo VZ: asfixia perinatal, hemorragia intracraniana e malformação de Arnold Chiari tipo II.
- Aborto, pelo fato de ter sido encontrado apenas um caso na população do estudo. Essa variável provavelmente não reflete real incidência na população infectada pelo VZ.

A Figura 1 sintetiza a população do estudo, que se encontra em destaque. O estudo parte da população global de infectados na epidemia, para grupo específico das gestantes, e sua respectiva prole, que foram referenciadas para o IFF, e inclui apenas os indivíduos com comprovação da doença através da técnica de RT-PCR para o isolamento viral.



*VZ- Vírus Zika; RT-PCR - “*Reverse transcription polymerase chain reaction*”; IFF- Instituto Nacional de Saúde da Mulher, da Criança e do Adolescente Fernandes Figueira / Fundação Oswaldo Cruz

Figura 1: População do estudo

6.5 DESFECHOS

Os desfechos a serem abordados nesse estudo foram escolhidos baseados nos padrões das infecções congênitas conhecidas citadas no referencial teórico e nas informações mais recentes acerca da infecção vertical pelo VZ. Eles foram definidos no momento em que se encerrou a gestação ou até 28 dias de vida dos recém-nascidos, independentemente da idade gestacional ou de sua causa. Em relação ao espectro de acometimento pela infecção congênita do VZ nos recém-nascidos vivos podemos definir 3 grupos excludentes: sintomáticos com microcefalia e/ou atrofia cerebral, sintomáticos por outras alterações que não a microcefalia/atrofia cerebral, e os assintomáticos. Os demais desfechos avaliados foram os óbitos, fetais e neonatais, e os recém-nascidos PIG e pré-termos.

Abaixo está a descrição detalhada de cada um:

6.5.1 Recém-nascido sintomático com microcefalia/atrofia cerebral

Envolvem recém-nascidos com microcefalia e/ou atrofia cerebral (evidenciado através dos exames de imagem como afinamento cortical, alteração do giro, redução da substância branca e hipoplasia cerebelar), associadas ou não, a outras características comumente encontradas na infecção congênita pelo VZ explicitadas no referencial teórico.

A microcefalia nesse estudo foi definida como perímetro cefálico abaixo de - 2 desvios padrões, sendo microcefalia severa menor do que -3 desvios padrões, independentemente da idade gestacional. Essa classificação foi baseada na orientação mais atual, em que OMS recomendou aos países que adotassem como referência para as primeiras 24-48h de vida os parâmetros de InterGrowth21⁴¹ para ambos os sexos.

6.5.2 Recém-nascido sintomático sem microcefalia/atrofia cerebral

Foram considerados os neonatos sem microcefalia e sem atrofia cerebral, definidas pelas mesmas alterações descritas acima, mas que apresentaram outros acometimentos possíveis de serem causados pela infecção congênita pelo VZ, também descritas no item referencial teórico 4.2.2.

6.5.3 Recém-nascido assintomático

São os neonatos que não possuem nenhuma alteração nos exames investigatórios, compatível com as descritas na infecção congênita pelo VZ nos itens já supracitados. Portanto suas avaliações morfológicas e funcionais foram normais no período do estudo.

Esses três primeiros desfechos representam as consequências da infecção vertical nos recém-nascidos vivos, logo são excludentes.

6.5.4 Neomorto

É o produto da morte ocorrida no período neonatal, ou seja, nas quatro primeiras semanas, isto é, entre 0 e 28 dias incompletos após o nascimento⁵⁸.

Esse desfecho pode ser sobreposto aos demais.

6.5.5 Óbito fetal

É a morte do produto da gestação antes da expulsão ou de sua extração completa do corpo materno, independentemente da duração da gravidez e se caracteriza quando o feto, depois da separação, não respira nem mostra nenhum outro sinal de vida como batimentos cardíacos, pulsações do cordão umbilical ou movimentos efetivos dos músculos de contração voluntária⁵⁸.

Não se sobrepõe a nenhum outro desfecho pela impossibilidade da sua avaliação morfológica e funcional anteriormente ao óbito na gestação.

Dentro de cada desfecho acima se pode acrescentar o grupo de prematuros e os que nasceram PIG, exceto para os óbitos fetais que não podem ser classificados como tal.

6.5.6 Recém-nascido Pré-termo

Pré-termo é aquele que nasce com idade gestacional menor que 37 semanas de gestação, ou seja, até 36 semanas e seis dias de gestação desde o primeiro dia do último período menstrual⁵⁵, sendo dividido em subgrupos:

- Pré-termo moderado: entre 32 semanas e 36 semanas e 6 dias;
- Muito pré-termo: entre 28 semanas e 31 semanas e 6 dias;
- Pré-termo extremo: menores que 28 semanas⁵⁵.

Para fins de classificação utilizaremos no estudo essas três faixas do intervalo da idade gestacional do nascimento do recém-nascido.

6.5.7 Recém-nascido pequeno para a idade gestacional (PIG)

O neonato PIG é aquele com baixo peso ao nascer em relação a idade gestacional. Nesse estudo utilizamos especificamente a curva InterGrowth 21⁴¹ para classificação, sendo PIG abaixo de percentil 10 (ou score Z -1,28). Ainda consideramos o ponto de corte abaixo do percentil 3 (ou score Z -1,88), como evidência de maior restrição ao crescimento intrauterino⁷⁴.

6.6 COLETA DE DADOS

As diversas variáveis analisadas foram colhidas de fontes de dados provenientes do estudo de coorte em andamento no IFF e algumas informações foram obtidas através dos prontuários dos pacientes. Os achados foram transcritos para o formulário de coleta de dados específico para o estudo, previamente estabelecido, e posteriormente para o banco de dados.

6.6.1 Variáveis Maternas

No estudo foram avaliados dados socioeconômicos como idade materna, renda familiar quantificada em reais e grau de escolaridade por estratificação. Também foram avaliados os dados gestacionais tais como número de gestações, antecedentes de abortos espontâneos, complicações da gravidez atual, como doenças hipertensivas maternas, trabalho de parto prematuro e ruptura prematura das membranas ovulares, entre outras que são importantes para investigação de óbitos conforme recomendado pelo guia de vigilância epidemiológica⁶⁵ e também para analisar possíveis fatores de confundimento para com os desfechos do estudo.

Registrou-se o material e a data da coleta do exame tanto da mãe, quanto de sua prole, conforme estabelecido no item acima. O período de ocorrência do quadro clínico da infecção viral materna foi avaliado por trimestres gestacionais.

Foram investigadas outras infecções congênicas do grupo TORCH nas gestantes e em sua prole. Todas possuíam sorologia para HIV e investigação de sífilis com VDRL ou teste rápido. Quando foram identificadas alterações laboratoriais e/ou ultrassonográficas no pré-natal, houve investigação para demais sorologias (rubéola, toxoplasmose, citomegalovírus, herpes e parvovírus). Apenas as infecções por TORCH comprovadas nos fetos ou recém-nascidos foram

utilizadas como fator de exclusão do estudo, pois as gestantes podem ter sido infectadas durante a gestação, mas não necessariamente o feto ou neonato terem afetados.

6.6.2 Variáveis Perinatais

Foram consideradas as seguintes informações perinatais: data da ocorrência dos desfechos; via de parto (vaginal ou por cesariana); se recém-nascido vivo, data do nascimento e índice de APGAR no 1º e 5º minuto, idade gestacional (pela DUM, Ultrassonografia obstétrica até 12 semanas e exame físico do recém-nascido, New Ballard Score ou Capurro somático, nesta ordem⁷⁵. Mesmo não sendo mais consenso, algumas instituições nas quais foram realizados partos utilizaram o método de Capurro somático. A idade gestacional foi analisada em semanas inteiras, sem discriminação de dias conforme orientação da OMS e MS⁷⁶, ou seja, até 3 dias se manteve a IG, e maior ou igual a 4 dias se acrescentou uma semana à IG.

Os dados antropométricos avaliados englobam peso do nascimento (PN) em gramas (g) e perímetro cefálico (PC) em centímetros (cm) com suas respectivas classificações em desvio-padrão (DP) conforme a curva de crescimento InterGrowth21⁴¹, de acordo com a idade e sexo.

Os exames investigatórios foram realizados na prole das gestantes, logo após o nascimento e até 28 dias de vida, indicados conforme as alterações clínicas encontradas nos recém-nascidos, sendo eles:

- Exames de imagem: Ultrassonografia transfontanela (USTF) com doppler para maioria dos investigados, tomografia computadorizada de crânio (TCC) e ressonância nuclear magnética de crânio (RNM) com ou sem contraste se

alterações suspeitas, cujos laudos foram fornecidos por especialistas em exames radiológicos pediátricos;

- Exame de investigação oftalmológica: Fundo de olho (F.O) realizado por oftalmologista pediátrico experiente em população neonatal e alterações específicas em infecções neonatais congênitas;
- Exames de RT-PCR específico para VZ em diferentes materiais biológicos, da mesma forma que nas gestantes. Maiores detalhes da coleta e realização dessa técnica estão explicados no item 6.4.1;
- Avaliação neurológica realizada pelo neuropediatra e avaliação clínica geral pelo infectologista pediátrico inseridos nos ambulatórios de infecções congênitas do IFF;
- Avaliação ortopédica nos casos necessários, referenciados para serviço de ortopedia pediátrica;
- Avaliação específica do serviço de genética nos casos suspeitos de síndrome genética, assim como a coleta de cariótipo nos casos indicados.

6.7 ANÁLISE DOS DADOS

Foi realizada a análise descritiva para estimar frequências de ocorrências dos desfechos e para identificar padrões, além de avaliar alguma possível discrepância nos dados, através do cálculo de médias e desvios-padrão (DP) para medidas contínuas, medianas e intervalo interquartil (IQT) e de proporções para variáveis discretas. Os desfechos também foram descritos de acordo com o período da gestação em que ocorreu a infecção pelo VZ, por meio do cálculo das prevalências de cada desfecho por trimestre de gestação.

Foi utilizado o teste qui-quadrado para a comparação das proporções, utilizando a correção de Fisher quando pertinente. Todas as análises foram realizadas considerando um nível de significância de 0,05.

A análise de frequências, proporções, médias, medianas e as correlações entre as variáveis foi realizada através do pacote estatístico no programa EPI-INFO versão 7.2.

6.8 CÁLCULO AMOSTRAL

Não foi realizado cálculo amostral já que a infecção congênita pelo VZ é uma doença reemergente, com perfil diferente do que se conhecia na história natural dessa arbovirose. Portanto, nesse estudo foi utilizada uma amostra de conveniência de uma coorte que já se encontra em acompanhamento nos serviços de Neonatologia e Obstetrícia do IFF/FIOCRUZ.

7 QUESTÕES ÉTICAS

O estudo seguiu as normas e diretrizes regulamentadoras estabelecidas na resolução número 466/2012 do Conselho Nacional de Saúde e as exigências do Comitê de Ética em Pesquisa do Instituto Fernandes Figueira. O número inscrito no CAAE 526756616000005269 é referente ao projeto “Exposição vertical ao Zika vírus e suas consequências no neurodesenvolvimento da criança” que é um estudo de coorte em andamento que engloba diversas pesquisas secundárias como essa.

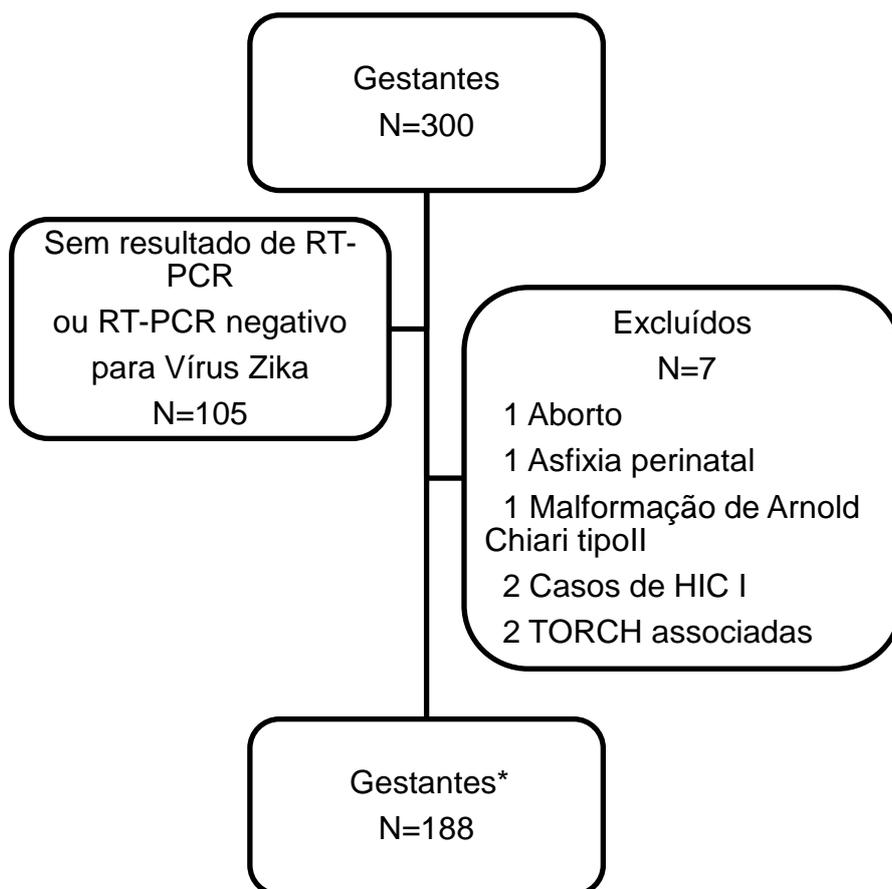
8 ORÇAMENTO

Os custos da realização desta pesquisa foram relacionados aos custos de material de papelaria. Não houve nenhum custo extra para a execução desta pesquisa tendo em vista que os instrumentos de avaliação já existem e são utilizados em pesquisas realizadas no IFF. Quaisquer custos extras necessários foram realizados com recursos próprios.

9 RESULTADOS

A população no período do estudo incluiu 300 gestantes, sendo 195 com resultado de RT-PCR positivo para VZ em qualquer material biológico estudado seja na mãe e/ou em sua prole. Foram excluídos os 105 sujeitos sem exame ou com RT-PCR negativo e outros 7 casos por motivos específicos que provavelmente não devem ser consequências da infecção congênita pelo VZ, são eles: aborto (1); asfixia perinatal (1); malformação do SNC (Arnold Chiari tipo II) (1); hemorragia intracraniana grau I (2) e coinfeção congênita do grupo TORCHS (2), um caso de sífilis, e outro de citomegalovírus, ambos recém-nascidos foram tratados.

Portanto, a população total do estudo é composta de 188 gestantes comprovadamente infectadas pelo VZ e um total de 189 fetos e recém-nascidos devido à dois casos de gemelaridade, sendo que um dos gêmeos (diamniótico e dicoriônico) foi diagnosticado e tratado para sífilis congênita, sendo excluído da análise por isso, como mostra a Figura 2.



*2 gestações gemelares, porém excluído um dos gêmeos por sífilis congênita. RT-PCR - "Reverse transcription polymerase chain reaction"; HIC I- Hemorragia intracraniana grau I; TORCHS- Toxoplasma gondii, outros (Listeria monocytogenes, Treponema pallidum, vírus da varicela zoster, vírus da imunodeficiência humana (HIV), enterovírus e parvovírus B19), vírus da rubéola, citomegalovírus e herpes simples vírus.

Figura 2: Fluxograma de seleção dos sujeitos do estudo

A idade média das gestantes do estudo foi 29,5 ($\pm 6,8$), com mediana de 30, variando de 14 a 45 anos, enquanto que a renda familiar teve um valor médio de R\$ 3.404,06 ($\pm 3.483,80$). Na época do estudo, 12,1% das gestantes haviam completado o ensino fundamental, 63,1% o ensino médio e 24,8% o superior completo. Em relação à etnia 45% das mães se declararam pardas, 16% negras e 35,8% brancas, 1,8% amarelas e 1,4% não souberam ou não quiseram informar sua própria raça ou cor.

Grande parte das gestantes estavam em sua primeira gestação quando infectadas pelo Vírus Zika e poucas apresentaram comorbidades na gravidez, 12,7% tinham hipertensão arterial e 3,7% diabetes gestacional. Seis delas apresentaram outras infecções do grupo TORCH durante a gestação, além do VZ. Houve predominância de parto por cesariana e cerca de 85% dos bebês nasceram a termo e com peso adequado, porém com uma média baixa de perímetro cefálico como pode ser visto na Tabela 4.

Tabela 4: Dados Perinatais da população estudada (N=189)*

Variável	N	n	Varição
Primíparas (%)	172	73 (42,4)	
Gemelaridade* (%)	188	02 (1,0)	
Hipertensão materna (%)	188	24 (12,7)	
Diabetes materna (%)	188	07 (3,7)	
Coinfecção materna TORCH*1(%)	172	06 (31,9)	
Tipo de parto: Cesariana (%)	184	130 (70,6)	
IG desfecho (semanas) (média) (DP)	189	38,2 (2,4)	24-42
APGAR 1ºmin mediana (IQT)	174	9,0 (1,0)	0-10
APGAR 5ºmin mediana (IQT)	174	9,0 (1,0)	0-10
PN (g) (média) (DP)	189	2.977(714)	515-3.455
Escore Z PN (média) (DP)	189	-0,17 (1,2)	-3,5-3,1
PC (cm) (média) (DP)	187	33,3 (3,2)	20-42
Escore Z PC (média) (DP)	187	0,10 (2,1)	-5,4-4,9

* 2 gestações gemelares, porém excluído um dos gêmeos por sífilis congênita.

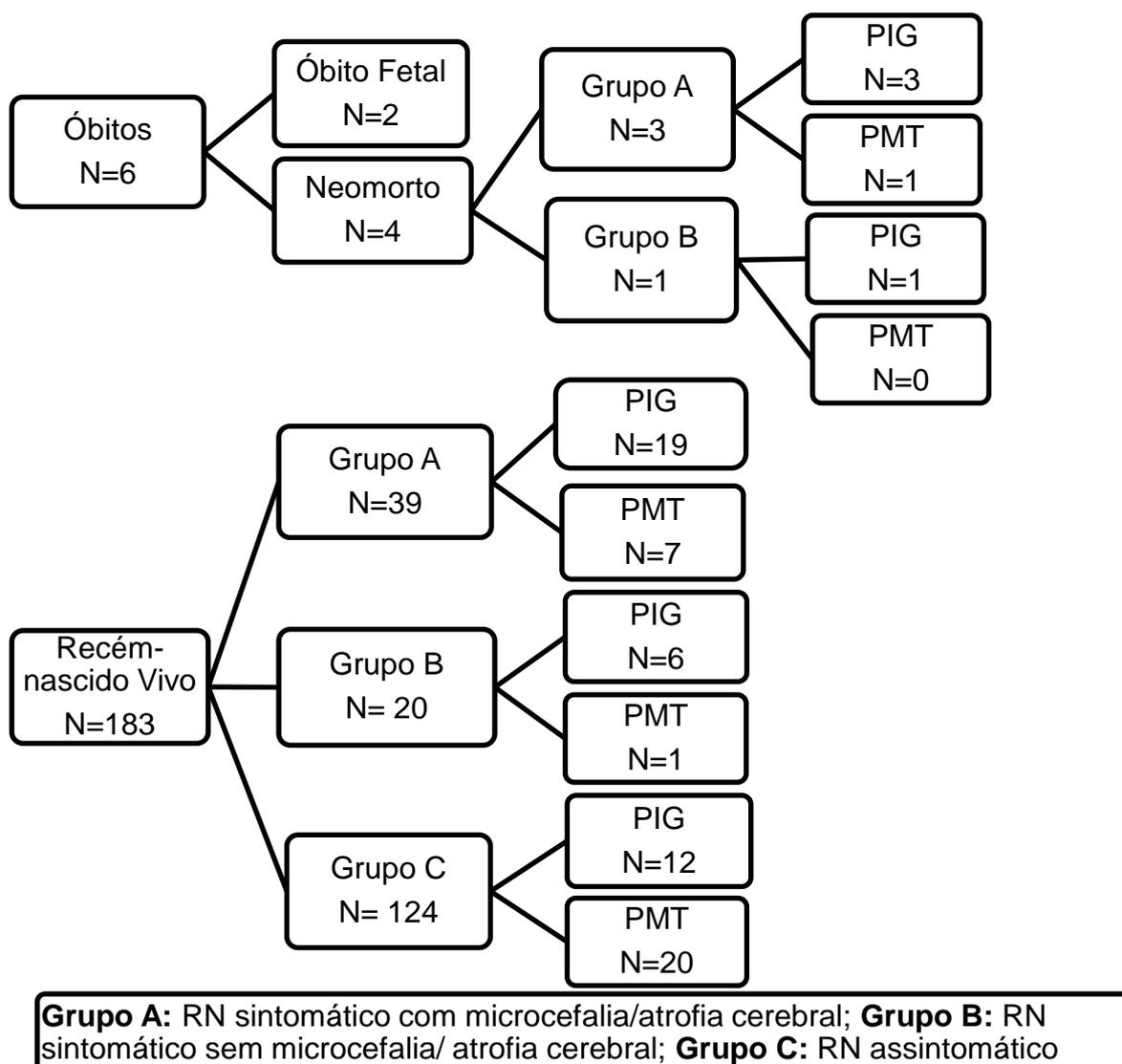
*1 Grupo TORCH: Toxoplasma gondii, outros (Listeria monocytogenes, Treponema pallidum, vírus da varicela zoster, vírus da imunodeficiência humana (HIV), enterovírus e parvovírus B19), vírus da rubéola, citomegalovírus e herpes simples vírus

IG – idade gestacional; PN – peso do nascimento; PC – perímetro cefálico do nascimento.

Os desfechos causados pela infecção materna pelo vírus Zika na gestação foram classificados de acordo com a gravidade dos sinais e sintomas nos recém-nascidos, formando 3 grupos. Entretanto, os óbitos, os nascidos prematuros e pequenos para idade gestacional, não são excludentes e, portanto, foram avaliados separadamente para melhor entendimento de sua distribuição na população estudada. Nessa avaliação foram excluídos os dois óbitos fetais, que não puderam ser classificados de acordo com a gravidade da doença, pela impossibilidade da avaliação dentro da metodologia proposta no estudo.

Neste estudo foram encontrados 29 nascimentos prematuros e 41 recém-nascidos PIG, respectivamente, 15% e 22% da população geral. Após serem excluídos os dois óbitos fetais. Os 2 óbitos fetais e os 4 neomortos encontrados representam 1% e 2%, respectivamente, da população geral do estudo.

O fluxograma da Figura 3 resume a distribuição dos desfechos da infecção congênita pelo VZ nos fetos e recém-nascidos avaliados no estudo, num total de 189 sujeitos.



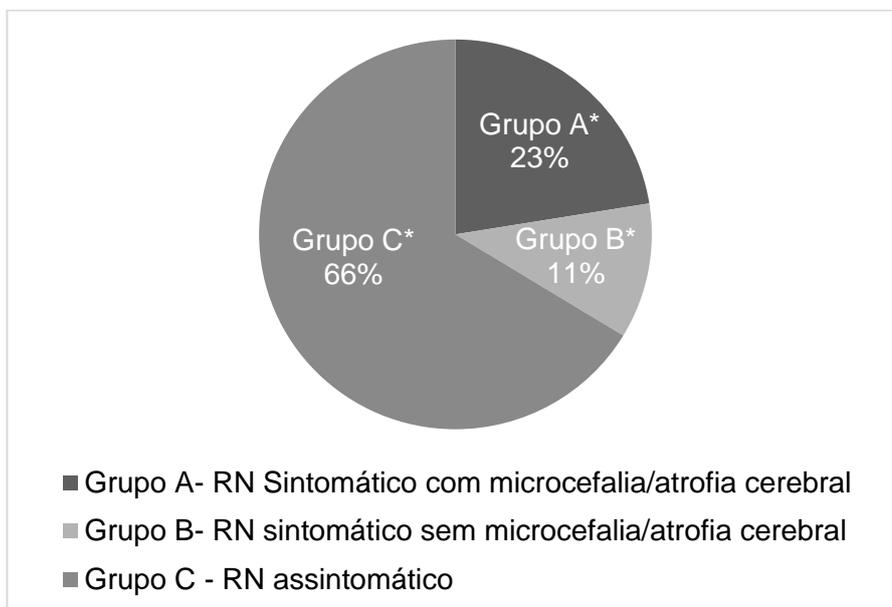
*2 gestações gemelares, porém um dos gêmeos foi excluído por sífilis congênita.

PIG- Pequeno para idade gestacional (<P10 no gráfico de InterGrowth 21); PMT-Prematuridade (<37 semanas de idade gestacional).

Figura 3: Fluxograma dos desfechos do estudo (N=189)*

Da população total, 63 bebês, ou seja, 33% (IC 95% 26,9-40,9) dos filhos das mães infectadas na gestação apresentaram alterações no exame e/ou foram a óbito após o nascimento e 124 foram assintomáticos (Grupo C) 66,3% (IC 95% 59,1-73,1). Dentre os alterados, 42 bebês apresentaram microcefalia/atrofia cerebral (Grupo A), representado por 22,5% (IC 95% 16,7-29,1) e 21 bebês, 11,2% (IC 95% 7,0-16,6) tiveram outras alterações com características sugestivas do

espectro da doença congênita pelo VZ (Grupo B). O total de microcefalia na população do estudo foi de 35 casos, 18,7% (IC 95% 13,4-25,0), sendo apenas 1 caso de microcefalia proporcional; e em 24 deles a microcefalia foi classificada como severa, 12,7% (IC 95% 8,4-18,4). A Figura 4 resume os achados.



*Percentuais aproximados

*12 gestações gemelares, porém um dos gêmeos foi excluído por sífilis congênita.

Figura 4: Distribuição dos recém-nascidos quanto ao desfecho consequente à infecção congênita pelo Vírus Zika (N=187)

Na Tabela 5 verificamos a proporção de casos de PIG na população estudada, 21,9% (IC 95% 16,2-28,5), sendo que neste grupo cerca da metade correspondeu a recém-nascidos abaixo do P3, 11,2% (IC 95% 7,0-16,6). Os recém-nascidos PIG abaixo do P10 (ou escore Z -1,28) foram reclassificados de acordo com P3 (ou escore Z -1,88) considerando a curva InterGrowth 21⁴¹, de forma a avaliar uma restrição de crescimento intrauterino mais importante, de acordo com o consenso de Lee et al (2003)⁷⁷. Do total de nascidos PIG, apenas 30% foram também prematuros (p-valor 0,008), e 73% tinham baixo peso ao nascer (<2.500g).

O total de nascidos pré-termos foram 29, representando 15,5% (IC 95% 10,6-21,5) e 90% deles foram moderados, ou seja, entre 32 e 36 semanas e 6 dias. Encontramos também que 41% de todos os prematuros eram PIG (p valor-0,008).

Tabela 5: Estratificação de prematuridade e de restrição de crescimento intrauterino na população estudada (N=187)*

Desfechos	N	(%)	IC 95%
Prematuridade* ¹	29	(15,5)	10,6-21,5
Pré-termo moderado	23	(12,3)	8,4-18,5
Muito pré-termo	06	(03,2)	1,2-6,8
PIG <P10	41	(21,9)	16,2-28,5
PIG <P3	21	(11,2)	7,0-16,6

* Excluídos os 2 óbitos fetais.

*¹ Não houve nenhum nascimento de prematuro extremo (abaixo de 28 semanas).

PIG- Pequeno para idade gestacional, abaixo do percentil 10 (ou score Z -1,28) e do percentil 3 (score Z -1,88) pelo sexo e idade do gráfico do InterGrowth 21⁴¹.

Encontramos o relato de sintomatologia da infecção pelo VZ no 2º trimestre gestacional em 85 mulheres, quase metade da população. Somente 9 mulheres, cerca de 5%, não souberam informar a época da infecção (seja por falta de lembrança do período dos sinais e sintomas no momento da entrevista ou por não terem tido manifestação da doença durante a gestação), apesar de o RT-PCR delas e/ou dos de sua prole terem sido positivos para VZ. A Figura 5 mostra a representação gráfica da distribuição da sintomatologia trimestral.

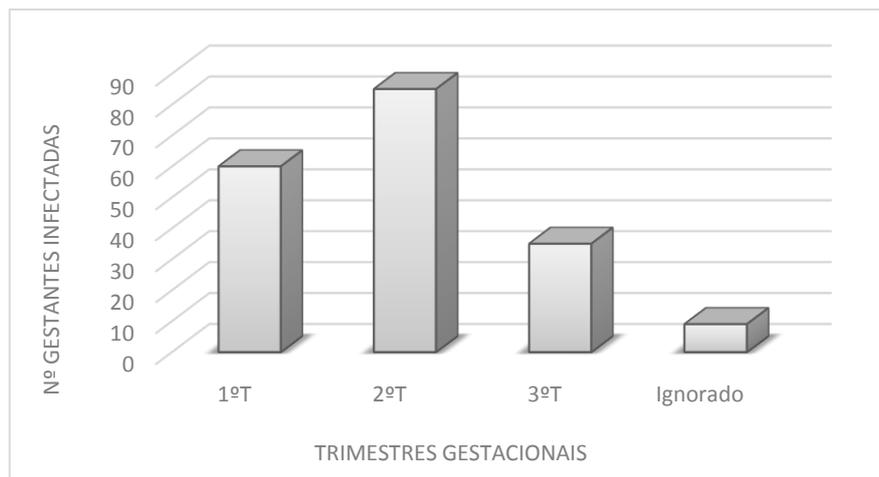


Figura 5: Distribuição da infecção pelo VZ nas gestantes ao longo dos trimestres gestacionais (N= 188)

Quanto mais precoce os sintomas na gestação maior foi o número encontrado de recém-nascidos com alterações sugestivas da infecção VZ. Dos 63 filhos acometidos, 56 mães apresentaram sintomas, sendo 39 (20,8%), 12 (6,5%) e 5 (2,7%) respectivamente no 1º, 2º e 3º trimestres gestacional. Nos recém-nascidos sintomáticos com microcefalia e/ou atrofia cerebral a infecção materna também foi mais comum no 1º trimestre gestacional, em 69% dos casos. Um perfil semelhante foi encontrado nos nascidos PIG, tanto nos menores que P10, quanto nos menores que P3 no gráfico de InterGrowth 21⁴¹, como mostra a Tabela 6. Os demais desfechos do estudo não revelaram significância estatística quando correlacionados com suas distribuições ao longo dos trimestres.

Tabela 6: Relação entre os desfechos encontrados e o trimestre de infecção (N=189)

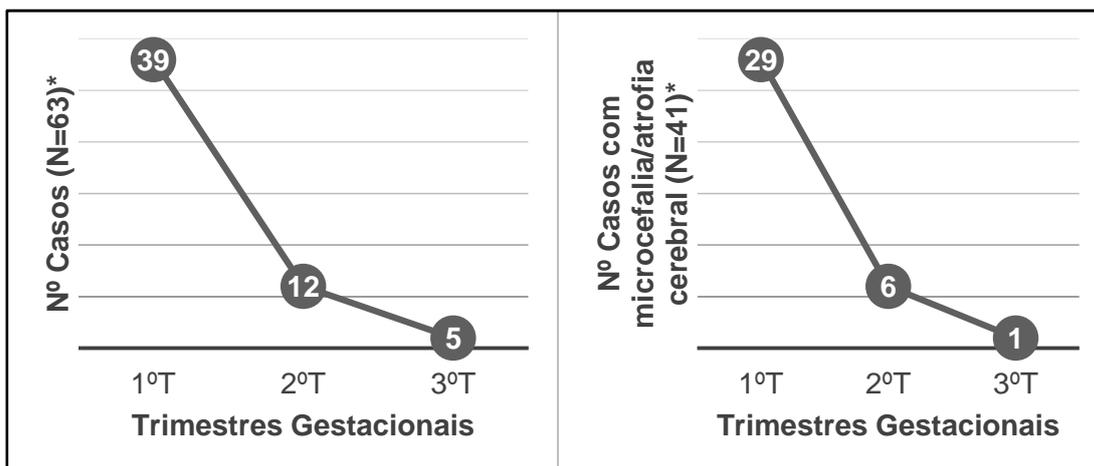
DESFECHOS	N	TRIMESTRE DE INFECÇÃO				n (%)	p-valor
		1º	2º	3º	Ignorado		
Grupo A	42	29 (69,0)	06 (14,3)	01 (02,4)	06 (14,3)	0,000	
Grupo B	21	10 (47,6)	06 (28,6)	04 (19,0)	01 (04,8)	0,374	
Grupo C	124	22 (17,8)	70 (56,4)	30 (24,2)	02 (01,6)	0,000	
PIG	41	20 (48,8)	14 (34,2)	01 (02,4)	06 (14,6)	0,000	
Prematuridade	29	10 (34,5)	12 (41,4)	05 (17,2)	02 (06,9)	0,923	
Neomorto	04	04 (100)	00 (00,0)	00 (0,00)	00 (00,0)	0,032	
Óbito fetal	02	00 (00,0)	02 (100)	00 (00,0)	00 (00,0)	0,480	

PIG- pequeno para idade gestacional (Menor que P10 no gráfico de InterGrowth21)⁴¹

Grupo A: RN sintomático com microcefalia/atrofia cerebral; **Grupo B:** RN sintomático sem microcefalia/ atrofia cerebral; **Grupo C:** RN assintomático

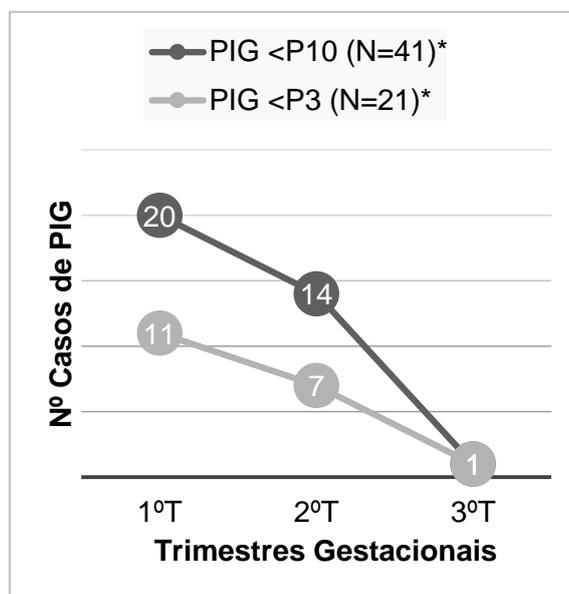
A Figura 6 sugere um comprometimento maior do crescimento cerebral quanto mais precoce a infecção materna ao longo da gestação, o que é notado também quando se analisa diretamente a distribuição do número de microcefalias ao longo dos trimestres, 23 casos no 1º, 6 no 2º e nenhum no 3º, nos 6 casos restantes as mães não souberam relatar o período da infecção.

Na Figura 7 se identifica o mesmo padrão para os recém-nascidos que nasceram PIG.



*Sem representação gráfica dos casos cujo o trimestre da infecção materna foi ignorado, respectivamente 7 e 6.

Figura 6: Distribuição dos recém-nascidos sintomáticos, de acordo com o trimestre da infecção materna na gestação.



*Sem representação gráfica dos casos cujo o trimestre da infecção materna foi ignorado (6 e 2 respectivamente). PIG < 10 e PIG < 3- Pequeno para idade gestacional menor que o percentil 10 e 3 (ou score Z -1,28 e -1,88) respectivamente pelo Gráfico de InterGrowth21 (41)

Figura 7: Distribuição dos recém-nascidos pequenos para idade gestacional, segundo, os percentis, de acordo com o trimestre da infecção materna na gestação.

A Tabela 7 mostra a correlação dos desfechos nos recém-nascidos com a prematuridade e a adequação do peso de nascimento à idade gestacional. Dos nascidos PIG, somente 29,3% foram pré-termos e 70% apresentaram alguma alteração sugestiva de infecção pelo VZ, sendo 56% de com desfecho grave (microcefalia/atrofia cerebral- Grupo A).

A maior parte dos bebês sintomáticos (Grupo A e B), 83,3%, foram PIG menores do que P10 (sendo 54,8% com microcefalia/atrofia cerebral), e aproximadamente 50% deles estavam abaixo do P3 (sendo 30,9% com microcefalia/atrofia cerebral). Já com relação à prematuridade não houve relevância estatística.

Tabela 7: Correlação da sintomatologia do recém-nascido com infecção congênita pelo vírus Zika com a frequência de ocorrência de recém-nascidos pré-termo ou pequenos para idade gestacional (N=187*)

DESFECHOS	Grupo A n (%)	p-valor	Grupo B n (%)	p-valor	Grupo C n (%)	p-valor
PIG < P10	23 (54,8)	0,000	06 (28,5)	0,297	12 (09,6)	0,000
PIG < P3	13 (30,9)	0,000	04 (19,0)	0,194	04 (03,2)	0,000
PMT	06 (14,3)	0,281	01 (04,8)	0,125	20 (69,0)	0,460

*Excluído os dois Óbitos fetais

Grupo A: RN sintomático com microcefalia/atrofia cerebral; **Grupo B:** RN sintomático sem microcefalia/ atrofia cerebral; **Grupo C:** RN assintomático

PMT- prematuridade; PIG- Pequeno para idade gestacional, abaixo do percentil 10 e 3 (ou score Z -1,28 e -1.88 respectivamente) no gráfico do InterGrowth 21⁴¹.

Essa análise foi refeita excluindo os casos recém-nascidos PIG que possuíam outra causa em comum à infecção viral na gestação que poderia levar ao crescimento intrauterino restrito, e talvez um nascimento PIG, causando um viés de interpretação dos dados expostos. Sendo assim, quando retirados 8 bebês por

serem filhos de mães hipertensas e 1 por gemelaridade, restaram 32 recém-nascidos PIG, menores que P10, sendo 12 deles menores que P3. Quando avaliada a associação com os recém-nascidos que apresentaram microcefalia/atrofia cerebral (Grupo A), esta estava presente em 22 deles (68,7%) e em todos os 12 bebês abaixo do P3.

A Tabela 8 resume o número de avaliações realizadas nos recém-nascidos vivos da população estudada no período de até 28 dias de vida. Todos os bebês foram avaliados no ambulatório de doenças infecto contagiosas pediátricas do IFF, sendo que apenas 1 bebê não conseguiu ir à consulta inicial da neurologia pediátrica e oftalmologia. Os casos específicos de alterações ortopédicas receberam avaliação pela ortopedia pediátrica vinculada ao hospital. Os recém-nascidos com suspeita de alterações genéticas tiveram avaliação de geneticista experiente no próprio ambulatório do hospital e quando necessários foram coletados testes genéticos apropriados.

Em relação aos exames de imagem, todos pacientes realizaram USTF e conforme demanda de alterações foram solicitados exames mais específicos como TCC, com ou sem contraste, que foram realizadas em 43% pacientes. A maior parte desses exames foram feitos no próprio serviço de radiologia do hospital. Cerca de 29% realizaram RNM de crânio, com ou sem contraste que mesmo não disponível no IFF, foi realizado em serviços associados, seja público ou privado, incluindo todos os bebês com atrofia cerebral e/ou microcefalia.

Tabela 8: Avaliações dos recém-nascidos vivos da população estudada

Avaliações dos Recém-nascidos (N=183)*	n (%)
Consulta infectologia pediátrica	183 (100)
Consulta neurologia pediátrica	182 (99,4)
USTF*	183 (100)
TCC	79 (43,1)
RNM	54 (29,5)
Exame oftalmológico específico	182 (99,4)
Avaliação ortopédica pediátrica	15 (81,9)

* Os 4 neomortos foram excluídos da análise.

USTF- Ultrassonografia transfontanela com doppler; TCC- Tomografia computadorizada de crânio; RNM – Ressonância nuclear magnética de crânio com ou sem contraste.

A partir da investigação morfológica e funcional de todos recém-nascidos, as proporções das alterações encontradas foram distribuídas de acordo com as características encontradas nos casos de infecção congênita pelo VZ descritos na literatura e organizados de acordo com os tópicos proposto por Moore *at al* (2017)³⁷. Porém, a literatura tomada como base não disponibiliza o percentual de cada alteração da população exposta como realizado na população desse estudo para fins comparativos.

A quantificação das características específicas dos bebês sintomáticos (Grupos A e B) pela infecção congênita pelo VZ da população do estudo, com seus respectivos p-valores para cada associação pode ser vista na Tabela 9.

Tabela 9: Descrição das características dos recém-nascidos sintomáticos do estudo filhos das gestantes infectadas pelo vírus Zika na gestação, segundo as alterações específicas caracterizadas na literatura.

Alterações frequentes encontradas na infecção congênita pelo vírus Zika	Total N= 187*	Grupo A N= 42	p- valor	Grupo B N= 21	p- valor
	n (%)	n (%)		n (%)	
MORFOLOGIA DO CRÂNIO					
Microcefalia *1	35 (18,5)	34*1 (80,9)	0,000	00 (00,0)	0,007
Microcefalia severa*1	24 (12,7)	24 (57,1)	0,000	00 (00,0)	0,039
Cavalgamento de suturas	34 (18,0)	34 (80,0)	0,000	00 (00,0)	0,007
Redundância nugal	34 (18,0)	34 (80,0)	0,000	00 (00,0)	0,007
Osso occipital proeminente	34 (18,0)	34 (80,0)	0,000	00 (00,0)	0,007
ALTERAÇÕES DE IMAGEM					
Afilamento cortical	39 (20,6)	39 (100)	0,000	00 (00,0)	0,009
Alteração de giro	37 (19,6)	35 (83,3)	0,000	02 (09,5)	0,238
Alteração de corpo caloso	17 (08,9)	14 (33,3)	0,000	03 (14,2)	0,232
Hipoplasia cerebelar	12 (06,3)	12 (28,5)	0,000	00 (00,0)	0,268
Diminuição da S.branca*2	18 (09,5)	16 (38,0)	0,000	02 (09,5)	0,581
Ventriculomegalia	33 (17,4)	31 (73,8)	0,000	02 (09,5)	0,311
Calcificação subcortical	42 (22,2)	37 (88,0)	0,000	05 (23,8)	0,419
ALTERAÇÕES OSTEOMUSCULARES					
Pé torto congênita	04 (02,1)	04 (09,5)	0,002	00 (00,0)	0,616
Artrogripose	10 (05,3)	09 (21,4)	0,000	00 (00,0)	0,292
Luxação de quadril	06 (03,1)	06 (14,3)	0,000	00 (00,0)	0,482

ALTERAÇÕES**NEUROLÓGICAS**

Deficiência motora	46 (24,3)	37 (88,0)	0,000	09 (42,8)	0,003
Hipertonia	48 (25,4)	36 (85,7)	0,000	12 (57,1)	0,000
Síndrome Piramidal	43 (22,7)	36 (85,7)	0,000	07 (33,3)	0,160
Irritabilidade	32 (16,9)	30 (71,4)	0,000	02 (09,5)	0,275
Epilepsia	35 (18,5)	32 (76,2)	0,000	03 (14,2)	0,436
Dificuldade de deglutição	16 (08,5)	15 (35,7)	0,000	01 (04,8)	0,452

ALTERAÇÕES**OFTALMOLÓGICAS**

Microftalmia	02 (01,0)	01 (02,4)	0,402	01 (04,8)	0,209
Coloboma	05 (02,6)	03 (07,2)	0,077	02 (09,5)	0,094
Atrofia coriorretiniana	23 (12,1)	21 (50,0)	0,000	02 (09,5)	0,517
Manchas pigmentares	15 (79,3)	15 (35,7)	0,000	00 (00,0)	0,159
Alteração do Nervo óptico	21 (11,1)	21 (50,0)	0,000	00 (00,0)	0,073

*Excluídos 2 óbitos fetais por impossibilidade de investigação clínica

*1 Microcefalia moderada: < 2DP abaixo da média; Microcefalia severa: < 3 DP abaixo da média da população para sexo e idade gestacional pelo gráfico de InterGrowth 21⁴¹, aferida em 24 a 48h após o nascimento. Em 1 caso de microcefalia o recém-nascido era um pequeno para idade gestacional simétrico e assintomático.

*2 S- Substância

Grupo A: RN sintomático com microcefalia/atrofia cerebral; **Grupo B:** RN sintomático sem microcefalia/ atrofia cerebral

Referência: Modificado de Moore CA, Erin Staples J, Dobyys WB, Pessoa A, Ventura C V, Borges da Fonseca E, et al. Characterizing the Pattern of Anomalies in Congenital Zika Syndrome for Pediatric Clinicians³⁷.

Todas as alterações encontradas no grupo de recém-nascidos mais graves (Grupo A) apresentaram significância estatística quando correlacionados com os usados como referência, Moore *at al* (2017)³⁷, exceto alterações oftalmológicas, coloboma e microftalmia. As principais alterações encontradas no grupo de recém-nascidos com microcefalia/atrofia cerebral foram as alterações morfológicas do

crânio, 80,9% apresentaram microcefalia, sendo 57,1% de microcefalia severa. Um dos bebês com microcefalia não apresentou sintomatologia, era filho de hipertensa grave e pequeno para idade gestacional simétrico, ou seja, < P10 em todos os dados antropométricos quando colocado na curva de InterGrowth21⁴¹.

Ainda na população mais afetada, as alterações mais comuns nos exames de imagem foram afilamento cortical (presente em todos os bebês do grupo mais grave), calcificação subcortical e alteração de giros, respectivamente. Do acometimento neurológico, as deficiências motoras, hipertonia e síndrome piramidal foram as mais frequentes seguidas de epilepsia e irritabilidade. Da parte oftalmológica os principais achados foram atrofia coriorretiniana e do nervo óptico, seguida de manchas pigmentares focais maculares.

Já no grupo de sintomáticos sem microcefalia e/ou atrofia cerebral, as correlações entre as alterações possuem relevância estatística em menor número de casos. A principal correlação entre a morfologia de crânio e esses bebês foi a ausência de microcefalia e afilamento cortical. Também é estatisticamente significativa a correlação das variáveis hipertonia e epilepsia, que foram as principais manifestações de suspeição de infecção congênita pelo VZ nesse grupo.

Foram realizados 187 exames de RT-PCR para VZ nas 188 gestantes infectadas em diferentes materiais biológicos e 104 exames dos fetos e recém-nascidos. Grande parte dos sujeitos coletaram materiais de mais de um local para investigação diagnóstica.

A Tabela 10 expressa o número de exames de RT-PCR tanto nas mulheres quanto em sua prole.

Tabela 10: Distribuição dos resultados de RT-PCR* para vírus Zika na população total do estudo (N mãe= 188/N RN=189)*

Local da coleta	N Mãe	RT-PCR (+) Mãe n (%)	N RN	RT-PCR (+) RN n (%)
Sangue	176	127 (72.1)	73	19 (26,0)
Urina	82	55 (67.0)	60	16 (26.7)
Líquor	--	--	34	15 (44.1)
Tecido fetal	--	--	03	03 (100)
Leite	05	03 (60.0)	--	--
Placenta	43	16 (37.2)	--	--
Líquido amniótico	06	05 (83.3)	--	--
TOTAL	187	175 (93.6)	104	53 (50.0)

*2 gestações gemelares, porém um dos gêmeos foi excluído por sífilis congênita
RT-PCR - “*Reverse transcription polymerase chain reaction*”

Em relação aos exames realizados nas mulheres, a maior positividade foi encontrada no sangue. Já nas placentas estudadas, o percentual de positividade foi baixo. Uma pequena amostra coletou RT-PCR do leite e líquido amniótico. A maior positividade nos exames realizados nos recém-nascidos foi no líquido. Três exames de RT-PCR coletados nos tecidos fetais foram positivos.

Os 2 óbitos fetais e os 4 neomortos encontrados representam 1% (IC 95% 0,1-3,7) e 2% (IC 95% 0,5-5,3%), respectivamente, da população geral do estudo. Sobre os neomortos, todos tiveram mães com infecção no 1º trimestre gestacional e sintomatologia de atrofia cerebral e/ou microcefalia, apenas um deles foi prematuro e todos nasceram pequenos para idade gestacional. Quanto à comprovação diagnóstica apenas um neomorto não coletou RT-PCR, porém sua mãe possuía resultado positivo no sangue. Todos neomortos tem resultado do

cariótipo normal. Quanto aos óbitos fetais as infecções maternas foram no 2º trimestre gestacional. Ambos tiveram RT- PCR positivo em amostra de seus tecidos, porém não possuem dados quanto alterações ultrassonográficas gestacionais sendo que um foi à óbito prematuramente, com 23 semanas, e o outro com 38 semanas de idade gestacional. A Tabela 11 organiza os achados nos 6 casos de óbito da população do estudo.

Tabela 11: Descrição dos óbitos da população (N=6)

Óbitos	Trimestre da infecção	IG do desfecho	PIG	RT-PCR POS	Microcefalia e/ou atrofia cerebral	Outras Considerações
Óbito fetal	2º	23 semanas e 4 dias	---	Mãe e tecido fetal	Ignorado	Ignorada
Óbito fetal	2º	38 semanas	---	Mãe e tecido fetal	Ignorado	Ignorada
Neomorto logo após nascimento	1º	38 semanas e 2 dias	<P3	Mãe e RN	Somente atrofia cerebral	Artrogripose
Neomorto logo após nascimento	1º	34 semanas e 2 dias	<P3	Mãe e tecido do RN	Somente microcefalia	Artrogripose
Neomorto com 24h	1º	39 semanas	<P3	Mãe	Somente atrofia cerebral	Dandy-walker
Neomorto com 24 dias	1º	39 semanas	<P10	Mãe e RN	Ambos	Dandy-Walker Atrofia coriorretiniana

PIG- Pequeno para idade gestacional, abaixo do percentil 10 (ou score Z -1,28) e do percentil 3 (score Z -1,88) pelo sexo e idade do gráfico do InterGrowth 21(41); P-Percentil; IG- Idade gestacional; RT-PCR - "Reverse transcription polymerase chain reaction"

10 DISCUSSÃO

Essa epidemia pelo VZ revelou uma doença reemergente pela apresentação inesperada, com uma rápida disseminação global e consequências graves principalmente para feto e neonato. O perfil de acometimento da população foi mais abrangente do que o habitual nas doenças infectocontagiosas.

A população referenciada para o IFF no momento da epidemia de VZ compreendeu qualquer gestante com suspeita de infecção pelo VZ, proveniente tanto de serviços de saúde públicos quanto privados. Esse fato pode justificar a maior escolaridade encontrada na população do estudo, uma vez que as mulheres referenciadas possuem maior renda e maiores níveis educacionais comparadas com a população brasileira. Conforme divulgado na Pesquisa Nacional por Amostra de Domicílios de 2016, o levantamento do rendimento nominal mensal domiciliar per capita da população residente do Rio de Janeiro em 2016 indicou uma renda média de R\$1.429,00⁷⁸, enquanto da população do estudo foi de R\$ 3.483,00. Segundo os dados do IBGE sobre nível de instrução no ano de 2016, 51% da população ativa estava concentrada nos níveis de instrução até o ensino fundamental completo; 26,3% tinham o ensino médio completo; e 15,3%, o superior completo⁷⁹; já a maioria das gestantes referenciadas tinha completado o ensino médio e cerca de um quarto o ensino superior. Isso evidencia que a infecção pelo VZ não está ligada somente aos baixos níveis socioeconômicos da população, como esperado nas doenças infectocontagiosas.

A proporção de adolescentes grávidas e infectadas pelo VZ foi baixa nesta população: apenas 5,6%. Esse índice é bem menor do que a prevalência de gravidez na adolescência encontrado nas referências brasileiras que era em torno

de 18% em 2015 segundo MS⁸⁰. Este achado poderia ser explicado pelo maior escolaridade e nível socioeconômico das mulheres do estudo.

O índice de cesarianas encontrado supera a porcentagem nacional, que já é bem elevada em relação aos demais países. No início do período do estudo, provavelmente pelo fato de ser uma doença desconhecida, foi observado que a conduta obstétrica para via de parto foi a interrupção eletiva da gestação com mais de 37 semanas dos recém-nascidos com suspeita de acometimento do SNC pelo USG fetal, pelo possível aumento do risco para sofrimento fetal.

Quase todas as gestantes conseguiram relatar o trimestre gestacional em que ocorreu infecção. Cerca de metade delas referiram sinais e sintomas no segundo trimestre da gestação, correspondendo ao que foi relatado pelos estudos de P Brasil et al (2017)¹⁶ e de VanMaldeghem K et al (2017)⁸¹. As alterações foram mais frequentes nos recém-nascidos das mães cuja sintomatologia ocorreu mais precocemente na gestação, o que vai de acordo com os dados já descritos na literatura^{16 82 83 84}.

Na população do estudo se evidenciou que quase um quinto dos bebês apresentaram microcefalia, número aumentado em relação ao descrito na literatura. Uma revisão sistemática realizada em 2017 por Campos Coelho AV et al⁸⁵ mostrou uma variação na prevalência de microcefalia desde 1%⁸⁶ na Polinésia francesa a 13% na Bahia³⁴. Outro trabalho realizado no Rio de Janeiro também de 2017 relatou somente 4 casos de microcefalia (3,4%)¹⁶. Todos esses casos, sobretudo as microcefalias severas, se relacionaram à infecção no início da gestação assim como evidenciado nos outros estudos⁸⁵.

Em relação ao comprometimento dos fetos e recém-nascidos com infecção congênita pelo VZ no estudo, cerca de um terço foram sintomáticos, sendo a maior

parte deles mais grave, com microcefalia e/ou atrofia cerebral, cujo achado mais alarmante foi a presença de afilamento cortical e comprometimento global importante em todos bebês desse grupo. Já o grupo de sintomáticos leves representa a menor parcela de desfechos adversos na prole infectada e, talvez pelo pequeno número na amostra, não apresentou relevância estatística de acordo com os trimestres da infecção gestacional. Esses recém-nascidos caracterizam um grupo heterogêneo que merece investigação a longo prazo e melhor análise do possível comprometimento neuropsicomotor para estimativa de seu prognóstico.

Na literatura as frequências de acometimento da prole de gestantes infectadas pelo VZ encontradas foram 5%⁸¹ e 6%⁸³ em dois estudos norte-americanos, 7% em território francês nas Américas⁸², 26% na Guiana Francesa⁸⁴ e 42% na população brasileira¹⁶. Os estudos apresentaram diferentes metodologias, quanto à disponibilidade de exames de imagem, seleção dos expostos e avaliação dos recém-nascidos que podem explicar a grande variação do percentual encontrado. Entretanto, não houve divergência em relação à distribuição de alterações nos fetos e recém-nascidos e a sintomatologia materna, que quanto mais precoce, mais grave o desfecho da gestação^{16 81 82}. Ambos estudos brasileiros, esse, e o de P Brasil et al de 2017¹⁶, encontraram maiores percentuais de desfechos desfavoráveis, entre óbitos e recém-nascidos acometidos, 33,7% e 42% respectivamente.

Esse maior percentual tanto de microcefalia, quanto de malformações encontradas nos recém-nascidos pode refletir uma provável susceptibilidade da população brasileira à infecção pelo VZ, fato que ainda não foi totalmente elucidado, porém os estudos revelam ser multifatorial. Primeiramente, já se sabe que após a inoculação do VZ, o homem adquire resposta imune⁸⁷, e uma razão

para essa infecção rápida e agressiva seria a susceptibilidade aumentada da população brasileira por não ter sido previamente exposta ao VZ, e, portanto, não ter possuído imunidade capaz de impedir a epidemia. Segundo, o aumento da infecção vertical em relação às demais populações pode se dever a transmissão por via sexual⁸⁸, que já é sabidamente um problema no país, pela fragilidade da saúde reprodutiva e da prevenção de doenças sexualmente transmissíveis, o que justifica também a maior acometimento na região nordeste, que possui os piores indicadores de saúde no país. Terceiro, o fator sócio econômico também pode ter facilitado que houvesse uma epidemia maior no Brasil, principalmente na região nordeste, onde existem graves problemas nesse âmbito. Quarto, o clima tropical do país associado às condições sanitárias inadequadas propicia um ambiente adequado para a proliferação do principal vetor, o mosquito *aedes*. Quinto, mutações genéticas no vírus e em seu mecanismo de infecção no vetor podem ter contribuído para maior virulência e infectividade na população nas Américas^{27 28}.

A proporção de prematuridade no estudo, não foi diferente quando comparada com o percentual mundial de prematuros, em torno de 11% segundo a OMS⁹⁰, e no Brasil, segundo Projeto Nascer no Brasil, 11,5%⁷¹. Os outros trabalhos também relataram taxas semelhantes de 13% na Guiana Francesa⁸⁴ e 14% no Rio de Janeiro¹⁶. Sendo assim pode-se pressupor que a infecção vertical pelo VZ não acarreta o aumento de partos prematuros.

Os achados relacionados ao percentual de óbitos fetais foram menores do que nos demais estudos, que relataram achados em relação à perda fetal, respectivamente 7% por Moreira ME et al¹⁶, 5% por Hoen B el al⁸² e 11% por Pomar L et al⁸⁴. Esse menor número de mortalidade encontrado pode ter sido subestimado pela metodologia empregada no estudo, que utilizou a população já referenciada,

onde possivelmente os casos de abortos, perdas fetais e até neomortos foram perdidos anteriormente à chegada dessa população no IFF.

Mais de um quinto dos recém-nascidos foram PIG, uma prevalência aumentada em relação às taxas encontradas na população mundial e brasileiras. O estudo de Lee et al incluindo populações de diversos países subdesenvolvidos e em desenvolvimento apresentou prevalência de 12,5% na América latina e Caribe⁹¹. Estudos com os expostos ao VZ na gestação apresentaram proporções de nascidos PIG entre 9%¹⁶ e 13%⁸², utilizando a mesma definição, menor do que P10 (ou escore Z abaixo de -1,28) para sexo e idade pela curva InterGrowth21⁴¹, também menores do que a encontrada neste trabalho. A comparação com a prevalência de PIG no Brasil se torna limitada uma vez que os dados disponíveis no SINASC não permitem a identificação dos nascimentos que se encontram abaixo do percentil 10 para cada semana da gestação, e as taxas dos estudos brasileiros apresentaram grande variação devido ao uso de diferentes perfis de complexidade hospitalar, populações específicas de cada região e utilização de métodos diversos para classificação do PIG.

No presente estudo a proporção de PIG foi significativamente maior entre os recém-nascidos com alterações pelo VZ quando comparada com a proporção de PIG dentre os assintomáticos. Além disso, esta proporção foi tão maior quanto mais grave o acometimento do recém-nascido, o que vai ao encontro do achado do estudo de Arnaldo P et al⁹². A mesma tendência ocorreu com relação à distribuição ao longo dos trimestres gestacionais: quanto mais precoce foi a infecção materna, maior o foi o percentual de PIG. Esse perfil se torna mais evidente quando analisamos a amostra excluindo outras causas de restrição ao crescimento

intrauterino, pois no grupo de recém-nascidos mais graves com microcefalia e atrofia cerebral apenas um PIG era filho de mãe hipertensa e nenhum era gemelar.

Dois estudos acharam restrição do crescimento fetal nos USG fetais de mães infectadas pelo VZ, considerando peso fetal menor que o percentil 10 para definição de CIUR, com percentuais de 10% por P Brasil et al¹⁶ e 18% por Walker CL et al⁹³, que reportou também perímetro cefálico e perímetro abdominal abaixo do percentil 10. No contexto de que outras infecções virais congênicas causam CIUR, pode-se inferir que o CIUR simétrico no USG fetal talvez seja um indicador gestacional precoce de um recém-nascido provavelmente afetado pela infecção vertical do VZ.

Assim como em outras infecções congênicas virais, os achados até o momento sugerem que a provável causa do CIUR na infecção pelo VZ é consequência do efeito viral direto, que leva à hipoplasia celular do feto, insulto irreversível³⁶, associado à insuficiência placentária, que prejudica as funções críticas para o feto e, com isso, compromete também seu desenvolvimento, levando ao nascido PIG⁹⁴. É consenso que esses recém-nascidos possuem um risco aumentado de morbidade e mortalidade nos primeiros anos de vida, pelo sofrimento fetal, hipoxemia perinatal, distúrbios da termorregulação, policitemia, icterícia neonatal, hipoglicemia, risco aumentado de infecções e maior necessidade de internação hospitalar^{95 96 97}. À longo prazo eles têm maior chance de manifestar intolerância insulínica, síndrome metabólica, obesidade, diabetes tipo II e doença coronariana na vida adulta⁹⁷. Esses fatos são importantes para guiar as novas demandas do sistema de saúde brasileiro, principalmente frente aos recém-nascidos PIG aparentemente não acometidos pelo VZ.

11 LIMITAÇÕES DO ESTUDO

Uma das limitações deste estudo foi a escassez de recurso financeiro do sistema de saúde brasileiro que dificultou o diagnóstico e seguimento da reemergência do VZ e suas comprometedoras repercussões aos fetos e recém-nascidos.

Outro fator limitante foi a exclusão dos casos de abortos dentre os desfechos considerados no estudo pela dificuldade na obtenção dos dados, já que a maior parte desses casos não chegou a ser encaminhada ao IFF.

Outra limitação foi o longo período de tempo entre a infecção materna pelo VZ e a coleta dos exames diagnósticos. O RT-PCR, exame utilizado para diagnóstico de infecção pelo VZ nesse estudo, tem o tempo de positividade limitado pela viremia do VZ no material pesquisado, o que pode ter contribuído na perda de mães e, conseqüentemente, de fetos e recém-nascidos infectados.

Apesar disso, a força desse estudo consistiu no fato de que os recém-nascidos acometidos tiveram uma investigação mais ampla e complexa através do maior tempo de seguimento, até 28 dias de vida e também pela disponibilidade de exames de imagens mais acurados do SNC, como TCC e RNM de crânio, realizadas em quase todos os bebês afetados, o que também contribuiu para identificação de maior número de alterações encontradas.

12 CONCLUSÕES

O estudo confirmou as relações já apresentadas em outros trabalhos de que quanto mais precoce a infecção na gestação pior gravidade de acometimento fetal e, portanto, maior morbimortalidade dos acometidos. Também contribuiu com a

descrição e prevalências dos desfechos causados na população infectada, achados que ajudam diretamente na estruturação de políticas públicas em saúde que atendam as demandas tanto de proteção da população vulnerável, quanto de suporte para as que ainda vivem as consequências dessa infecção.

O maior percentual de nascidos PIG encontrado no estudo se comparado à população geral e também aos demais estudos da população de expostos ao VZ na gestação merece ser investigado pelas repercussões consequentes na população afetada pela epidemia. Nesse contexto, nascer PIG provavelmente é efeito do insulto viral direto ao feto e a placenta, resultando em restrição do desenvolvimento intrauterino. Esse achado pode nortear a investigação dos fatores envolvidos nessa infecção viral tão lesiva ao feto, fundamentais para que a sociedade científica encontre uma forma de impedir a transmissão materno-fetal. Ademais o encontro de CIUR precoce no USG fetal também pode servir como mais um recurso para diagnóstico da infecção pelo VZ na gestação. As graves consequências a curto e longo prazo desses nascidos PIG, principalmente nos bebês aparentemente assintomáticos, oneram ainda mais o sistema de saúde, e precisam ser consideradas na adequação do planejamento assistencial à saúde dessa nova população resultante da epidemia.

13 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Apesar de muitos estudos multidisciplinares terem esclarecido algumas questões sobre a reemergência do VZ, ainda não foi encontrada uma maneira efetiva de evitar novos casos de infecções congênitas cujo desfecho é tão comprometedor quanto os ocasionados por esse vírus. As medidas de prevenção

públicas e individuais contra os vetores permanecem sendo a principal meio de proteção contra infecção pelo VZ.

Frente aos achados encontrados nesse e nos demais estudos se faz necessária uma revisão da nomenclatura atribuída aos recém-nascidos acometidos pela infecção congênita pelo VZ, uma vez que o proposto no momento crítico da epidemia não talvez não englobe todos os possíveis espectros de pacientes afetados. Sendo assim, é preciso um estudo populacional com acompanhamento por longo período de tempo para melhor avaliação dos desfechos acarretados pela infecção congênita pelo VZ, principalmente abortos, perdas fetais e recém-nascidos aparentemente assintomáticos, que não puderam ser adequadamente estudados durante a epidemia.

Ainda se faz necessária a investigação dos mecanismos pelos quais tantos recém-nascidos acometidos pela infecção congênita pelo VZ também são PIG. Essa resposta pode ajudar a encontrar um fator de proteção não só para essa infecção, como também para outras infecções verticais.

O acompanhamento das mulheres infectadas na epidemia não deve ser esquecido, pois a longa permanência viral no aparelho sexual humano talvez possa levar ao risco de novas infecções verticais em futuras gestações.

Esse estudo foi de suma importância para o conhecimento próprio, engrandecimento acadêmico e principalmente pela oportunidade de fornecer informações que possam vir a aprimorar a saúde da população brasileira afetada por essa epidemia, bem como contribuir para o conhecimento da comunidade científica em busca de um mecanismo efetivo de combate à infecção pelo VZ.

14 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Victora CG, Schuler-Faccini L, Matijasevich A, Ribeiro E, Pessoa A, Barros FC. Microcephaly in Brazil: How to interpret reported numbers? *Lancet*. 2016;387(10019):621–4.
2. HADDOW AJ, WILLIAMS MC, WOODALL JP, SIMPSON DI, GOMA LK. TWELVE ISOLATIONS OF ZIKA VIRUS FROM Aedes (STEGOMYIA) AFRICANUS (THEOBALD) TAKEN IN AND ABOVE A UGANDA FOREST. *Bull World Health Organ*. 1964;
3. HADDOW AJ, WILLIAMS MC, WOODALL JP, SIMPSON DI, GOMA LK. Twelve Isolations of Zika Virus From Aedes (Stegomyia) Africanus (Theobald) Taken in and Above a Uganda Forest. *Bull World Health Organ*. 1964;31(1961):57–69.
4. F. N. MACNAMARA. Zika Virus: a Report on Three Cases of Human Infection During an Epidemic of Jaundice in Nigeria. *Trans R Soc Trop Med Hyg*. 1954;48(2).
5. Paixão ES, Barreto F, Da Glória Teixeira M, Da Conceição N Costa M, Rodrigues LC. History, epidemiology, and clinical manifestations of Zika: A systematic review. *American Journal of Public Health*. 2016.
6. Kindhauser MK, Allen T, Frank V, Santhana RS, Dye C. Zika: the origin and spread of a mosquito-borne virus. *Bull World Health Organ [Internet]*. 2016;94(9):675–686C.
7. Chibueze EC, Tirado V, Da K, Lopes S, Balogun OO, Takemoto Y, et al. Zika virus infection in pregnancy: a systematic review of disease course and complications. *Reprod Health*. 2017;14.
8. Cao-Lormeau V-M, Musso D. Emerging arboviruses in the Pacific. *Lancet*

- [Internet]. Elsevier Ltd; 2014;384(9954):1571–2. Available from:
[http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(14\)61977-2](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(14)61977-2)
9. Ministério da Saúde. Orientações integradas de vigilância e atenção à saúde no âmbito da Emergência de Saúde Pública de Importância Nacional MINISTÉRIO DA SAÚDE Secretaria de Vigilância em Saúde Secre1. DECRETO LEGISLATIVO No 395, DE 2009 - Publicação Original - Portal Câmara. 2017;158.
 10. Macnamara FN. Uganda S and yellow fever viruses; a slight relationship shown by experiments in rhesus monkeys and white mice. Br J Exp Pathol [Internet]. 1953;34(4):392–9.
 11. Engla NEW. New engla nd journal. Perspective [Internet]. 2010;363(1):1–3.
 12. Fim ESPII - OMS. p. http://www.paho.org/bra/index.php?option=com_conte.
 13. Fim ESPIN. p. <http://portalms.saude.gov.br/noticias/722-svs-noti>.
 14. Rasmussen SA, Jamieson DJ, Honein MA, Petersen LR. Zika Virus and Birth Defects — Reviewing the Evidence for Causality. N Engl J Med [Internet]. 2016;374(20):1981–7.
 15. Schuler-Faccini L, Ribeiro EM, Feitosa IML, Horovitz DDG, Cavalcanti DP, Pessoa A, et al. Possible Association Between Zika Virus Infection and Microcephaly — Brazil, 2015. MMWR Morb Mortal Wkly Rep [Internet]. 2016;65(3):59–62.
 16. Brasil P, Moreira ME, Nogueira RMR, Damasceno L, Wakimoto M, Rabello RS, et al. Zika Virus Infection in Pregnant Women in Rio de Janeiro. N Engl J Med. 2017;375(24):2321–34.
 17. de Araújo TVB, Rodrigues LC, de Alencar Ximenes RA, de Barros Miranda-Filho D, Montarroyos UR, de Melo APL, et al. Association between Zika

- virus infection and microcephaly in Brazil, January to May, 2016: preliminary report of a case-control study. *Lancet Infect Dis.* 2016;16(12):1356–63.
18. Mlakar J, Korva M, Tul N, Popović M, Poljšak-Prijatelj M, Mraz J, et al. Zika Virus Associated with Microcephaly. *N Engl J Med* [Internet]. 2016;374(10):951–8.
 19. Tang H, Hammack C, Ogden SC, Wen Z, Qian X. Zika virus infect human cortical neural precursors and attenuates their growth. *Cell Stem Cell.* 2016;18(5):587–90.
 20. Miner JJ, Cao B, Govero J, Smith AM, Cabrera OH, Garber C, et al. Zika Virus Infection during Pregnancy in Mice causes Placental Damage and Fetal Demise. *HHS Public Access.* 2017;165(5):1081–91.
 21. Brasil. Ministério da Saúde. Política nacional de atenção integral à saúde da mulher: princípios e diretrizes. Ministério da Saúde. 2004. 82 p.
 22. Da Saúde M. Saúde Da Criança: Crescimento E Desenvolvimento [Internet]. Vol. 1, Departamento de Atenção Básica. 2012. 61 p.
 23. US Department of Health and Human Services. Addressing emerging infectious disease threats: a prevention strategy for the United States. *Morb Mortal Wkly Rep* [Internet]. 1994;43(CDC, Center for Disease Control and Prevention).
 24. Luna EJA. A emergência das doenças emergentes e as doenças infecciosas emergentes e reemergentes no Brasil. *Rev Bras Epidemiol.* 2002;5(3):229–43.
 25. Pustiglione M. Occupational medicine and emerging, reemerging and neglected diseases: the conduct in the case of dengue, Chikungunya and Zika virus/ *Medicina do trabalho e doenças emergentes, reemergentes e*

- negligenciadas: a conduta no caso das febres da dengue, do Chik. Rev Bras Med do Trab VO - 14 [Internet]. 2016;14(1):1.
26. No Title. p. <http://www1.folha.uol.com.br/equilibrioesaude/2016>.
 27. Yuan L, Huang XY, Liu ZY, Zhang F, Zhu XL, Yu JY, et al. A single mutation in the prM protein of Zika virus contributes to fetal microcephaly. *Science* (80-). 2017;358(6365):933–6.
 28. Liu Y, Liu J, Du S, Shan C, Nie K, Zhang R, et al. Evolutionary enhancement of Zika virus infectivity in *Aedes aegypti* mosquitoes. *Nature* [Internet]. Nature Publishing Group; 2017;545(7655):482–6.
 29. de Carvalho NS, de Carvalho BF, Dóris B, Silverio Biscaia E, Arias Fugaça C, de Noronha L. Zika virus and pregnancy: An overview. In: *American Journal of Reproductive Immunology*. 2017.
 30. PROTOCOLO DE ATENÇÃO À SAÚDE E RESPOSTA À OCORRÊNCIA DE MICROCEFALIA RELACIONADA À.
 31. No Title. p. <http://portalsaude.saude.gov.br/>.
 32. De Carvalho NS, De Carvalho BF, Fuga CA, Dris B, Biscaia ES. Zika virus infection during pregnancy and microcephaly occurrence: A review of literature and Brazilian data. *Brazilian Journal of Infectious Diseases*. 2016.
 33. Uptodate. p. <https://www.uptodate.com/contents/congenital-zika->.
 34. Johansson MA, Mier-Y-Teran-Romero L, Reefhuis J, Gilboa SM, Hills SL. Zika and the Risk of Microcephaly.
 35. França GVA, Schuler-Faccini L, Oliveira WK, Henriques CMP, Carmo EH, Pedi VD, et al. Congenital Zika virus syndrome in Brazil: a case series of the first 1501 livebirths with complete investigation. *Lancet* (London, England). 2016;

36. Coyne CB, Lazear HM. Zika virus — reigniting the TORCH. *Nat Rev Microbiol*. Nature Publishing Group; 2016;14(11):707–15.
37. Moore CA, Erin Staples J, Dobyns WB, Pessoa A, Ventura C V, Borges da Fonseca E, et al. Characterizing the Pattern of Anomalies in Congenital Zika Syndrome for Pediatric Clinicians.
38. Alvarado MG, Schwartz DA, Hyg M. Zika Virus Infection in Pregnancy, Microcephaly, and Maternal and Fetal Health What We Think, What We Know, and What We Think We Know. *Arch Pathol Lab Med*. 2017;1415858.
39. Nunes ML, Carlini CR, Marinowic D, Neto FK, Fiori HH, Scotta MC, et al. Microcephaly and Zika virus: A clinical and epidemiological analysis of the current outbreak in Brazil. *J Pediatr (Rio J) [Internet]*. Sociedade Brasileira de Pediatria; 2016;92(3):230–40.
40. Volpe JJ. Neurology of the newborn. Vol. 22, Major problems in clinical pediatrics. 1981. 1-648 p.
41. No Title. p. <https://intergrowth21.tghn.org/fetal-growth/>.
42. No Title. p. <http://www.who.int/childgrowth/en/>.
43. Pridjian G, Sirois PA, Mcrae S, Hinckley AF, Sonja A, Kissinger P, et al. Mothers with West Nile Illness during Pregnancy. 2016;1–15.
44. Simoni MK, Jurado KA, Abrahams VM, Fikrig E, Guller S. Zika virus infection of Hofbauer cells. In: *American Journal of Reproductive Immunology*. 2017.
45. de Noronha L, Zanluca C, Azevedo MLV, Luz KG, dos Santos CND. Zika virus damages the human placental barrier and presents marked fetal neurotropism. *Mem Inst Oswaldo Cruz*. 2016;111(5):287–93.
46. Oliveira CA De, Peixoto Filho FM, Lopes LM. Predição e prevenção do crescimento intrauterino restrito. *Femina*. 2009;37:511–4.

47. Sheridan MA, Yunusov D, Balaraman V, Alexenko AP, Yabe S, Verjovski-Almeida S, et al. Vulnerability of primitive human placental trophoblast to Zika virus.
48. Bayer A, Lennemann NJ, Ouyang Y, Bramley JC, Morosky S, Torres E, et al. HHS Public Access. 2017;19(5):705–12.
49. Lin HZ, Tambyah PA, Yong EL, Biswas A, Chan SY. A review of Zika virus infections in pregnancy and implications for antenatal care in Singapore. Singapore Medical Journal. 2017.
50. CLAP/OPAS. Infecções Perinatais transmitidas de mãe para filho durante a gravidez [Internet]. 2010. 58 p.
51. Neu N, Duchon J, Zachariah P. TORCH infections. Clin Perinatol [Internet]. Elsevier Inc; 2015;42(1):77–103.
52. Coyne CB, Lazear HM. Zika virus-reigniting the TORCH. Nat Rev Microbiol [Internet]. Nature Publishing Group; 2016;14(11):707–15.
53. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde/Secretaria de Atenção à Saúde. Orientações integradas de vigilância e atenção à saúde no âmbito da Emergência de Saúde Pública de Importância Nacional. Ministério da Saúde. 2016;99.
54. Waterson AP. Virus infections (other than rubella) during pregnancy. Br Med J [Internet]. 1979;2(6190):564–6.
55. Blencowe H, Cousens S, Chou D, Oestergaard MZ, Say L, Moller A, et al. 15 Million Preterm Births: Priorities for Action Based on National, Regional and Global Estimates. Born Too Soon - Glob Action Rep Preterm Birth [Internet]. 2012;17–31.
56. Leal M do C, Esteves-Pereira AP, Nakamura-Pereira M, Torres JA, Theme-

- Filha M, Domingues RMSM, et al. Prevalence and risk factors related to preterm birth in Brazil. *Reprod Health* [Internet]. *Reproductive Health*; 2016;13(S3):127.
57. Científico de Neonatologia Presidente D, Maria de Andrade Lopes Secretário J, Albertina Santiago Rego Conselho Científico M, Lopes Miralha A, Walter Ferreira Greve H, Cândida Ferrarez Bouzada Viana M, et al. Monitoramento do crescimento de RN pré-termos. 2017;1–7.
58. World Health Organization (WHO). ICD-10 Transition. *Fam Pract Manag* [Internet]. 2011;18:39.
59. De Moura Renz B, Abreu K, Da Cunha V, Gehm LL, Souza MA, Renner FW. Prevalência de recém-nascidos pequenos para idade gestacional e fatores associados Prevalence of small-for-gestational-age newborns and associated risk factors. *Bol Cient Pediatr*. 2015;04(1):17–21.
60. Medicina F De. Pequenos para a idade gestacional : gravidade , proporcionalidade e mortalidade. 2005;187–8.
61. Teixeira MPC, Queiroga TPR, Mesquita M dos A. Frequency and risk factors for the birth of small-for-gestational-age newborns in a public maternity hospital. *Einstein (São Paulo)* [Internet]. 2016;14(3):317–23.
62. Grandi C, Tapia JL, Marshall G. Evaluación de la severidad, proporcionalidad y riesgo de muerte de recién nacidos de muy bajo peso con restricción del crecimiento fetal. Análisis multicéntrico sudamericano. *J Pediatr (Rio J)* [Internet]. 2005;81(3):198–204.
63. Ragonesi SM a., Bertini a. M, Camano L. Crescimento intra-uterino retardado : aspectos atuais. *Rev Assoc Médica Bras*. 1997;43:173–8.
64. Artur C, Rocha D, Neto M. Etiologia da restrição de crescimento intrauterino

- (RCIU) I. Com Ciências Saúde [Internet]. 2011;1:21–30.
65. Ministério da Saúde. Guia de Vigilância Epidemiológica. Série A. Normas e Manuais Técnicos. 2009. 819 p.
 66. Por I, Espontâneo A. UM RETRATO DE SUA OCORRÊNCIA EM “ A proporção mundial de abortamentos é de cerca de 50 milhões. 2017;8(1):37–41.
 67. Brasil. Magnitude do Aborto no Brasil - Aspectos Epidemiológicos e Sócio-Culturais — Observatório Brasil da Igualdade de Gênero. 2008;70.
 68. Cecatti JG, Guerra GVDQL, Sousa MH De, Menezes GMDS. Aborto no Brasil: um enfoque demográfico. Rev Bras Ginecol e Obs [Internet]. 2010;32(3):105–11.
 69. Barbeiro FM dos S, Fonseca SC, Tauffer MG, Ferreira M de SS, Silva FP da, Ventura PM, et al. Fetal deaths in Brazil: A systematic review. Rev Saude Publica. 2015;49.
 70. <http://portalarquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2019/janeiro/02/2018-067.pdf>;
 71. Lansky S, Friche AA de L, Silva AAM da, Campos D, Bittencourt SD de A, Carvalho ML de, et al. Pesquisa nascer no Brasil : perfil da mortalidade neonatal e avaliação da assistência à gestante e ao recém-nascido. Cad Saúde Pública [Internet]. 2014;30(Sup):192–207.
 72. Lowe R, Barcellos C, Brasil P, Cruz OG, Honório NA, Kuper H, et al. The zika virus epidemic in brazil: From discovery to future implications. Int J Environ Res Public Health. 2018;15(1).
 73. Pettker CM, Goldberg JD, El-Sayed YY. Methods for Estimating the Due Date Committee on Obstetric Practice American Institute of Ultrasound in

- Medicine Society for Maternal–Fetal Medicine. 2017;(700).
74. Taeusch HW. Avery's Diseases of the Newborn. Avery's Diseases of the Newborn. 2005.
 75. Ballard JL, Khoury JC, Wedig K, Wang L, Eilers-Walsman BL, Lipp R. New Ballard Score, expanded to include extremely premature infants. *J Pediatr*. 1991;119(3):417–23.
 76. Brasil. Ministério Da Saúde. Atenção ao pré-natal de baixo risco [Internet]. Editora do Ministério da Saúde, 2012. 2012. 318 p.
 77. Lee PA, Chernausek SD, Hokken-koelega ACS. International Small for Gestational Age Advisory Board Consensus. *Pediatrics*. 2013;111(1253).
 78. No Title. IBGE [Internet]. 2016; Available from:
ftp://ftp.ibge.gov.br/Trabalho_e_Rendimento/Pesquisa_Nacional_por_Amostra_de_Domicilios_continua/Renda_domiciliar_per_capita/Renda_domiciliar_per_capita_2016.pdf
 79. No Title [Internet]. IBGE. 2016. p.
https://agenciadenoticias.ibge.gov.br/media/com_me.
 80. Gravidez na adolescência. 2015; Available from:
<http://portalms.saude.gov.br/noticias/agencia-saude/28317-gravidez-na-adolescencia-tem-queda-de-17-no-brasil>
 81. Territories US, VanMaldeghem K, Prado MV, Ellis E, Anesi MS, Simeone RM, et al. Pregnancy Outcomes After Maternal Zika Virus Infection During Pregnancy —. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2017;66(23):615–21.
 82. Hoen B, Schaub B, Funk AL, Ardillon V, Boullard M, Cabié A, et al. Pregnancy Outcomes after ZIKV Infection in French Territories in the Americas. *N Engl J Med* [Internet]. 2018;378(11):985–94.

83. Honein MA, Dawson AL, Petersen EE, Jones AM, Lee EH, Yazdy MM, et al. Birth defects among fetuses and infants of US women with evidence of possible zika virus infection during pregnancy. *JAMA - J Am Med Assoc.* 2017;317(1):59–68.
84. Pomar L, Vouga M, Lambert V, Pomar C, Hcini N, Jolivet A, et al. Maternal-fetal transmission and adverse perinatal outcomes in pregnant women infected with Zika virus: Prospective cohort study in French Guiana. *BMJ.* 2018;363.
85. Campos Coelho AV, Crovella S. Microcephaly prevalence in infants born to zika virus-infected women: A systematic review and meta-analysis. *Int J Mol Sci.* 2017;18(8):1–10.
86. Cauchemez S, Besnard M, Bompard P, Dub T, Guillemette-Artur P, Eyrolle-Guignot D, et al. Association between Zika virus and microcephaly in French Polynesia, 2013-15: A retrospective study. *Lancet.* 2016;
87. Chanpimol S, Seamon B, Hernandez H, Harris-love M, Blackman MR. HHS Public Access. 2017;22(12):1448–55.
88. Duggal NK, McDonald EM, Ritter JM, Brault AC. Sexual transmission of Zika virus enhances in utero transmission in a mouse model. *Sci Rep [Internet]. Springer US;* 2018;8(1):1–8.
89. Halai UA, Nielsen-Saines K, Moreira ML, De Sequeira PC, Pereira JP, De Araujo Zin A, et al. Maternal Zika virus disease severity, virus load, prior dengue antibodies, and their relationship to birth outcomes. *Clin Infect Dis.* 2017;65(6):877–83.
90. WHO recommendations on interventions to improve preterm birth outcomes. Available from: www.who.int/reproductivehealth

91. Lee ACC, Katz J, Blencowe H, Cousens S, Kozuki N, Vogel JP, et al. National and regional estimates of term and preterm babies born small for gestational age in 138 low-income and middle-income countries in 2010. *Lancet Glob Heal*. 2013;1(1).
92. Prata-Barbosa A, Martins MM, Guastavino AB, Cunha AJLA da. Effects of Zika infection on growth. *J Pediatr (Rio J)* [Internet]. 2018;(xx).
93. Walker CL, Merriam AA, Ohuma EO, Dighe MK, Gale M, Rajagopal L, et al. Femur-sparing pattern of abnormal fetal growth in pregnant women from New York City after maternal Zika virus infection. *Am J Obstet Gynecol*. 2018;219(2):187.e1-187.e20.
94. Walawender J. Influence of Infection During Pregnancy on Fetal Development. 2017;146(5):20–4.
95. F.C. B, S.R.A. H, C.G. V, B.R. K, J.P. V, Barros FC, et al. Comparison of the causes and consequences of prematurity and intrauterine growth retardation: A longitudinal study in southern Brazil. *Pediatrics* [Internet]. 1992;90(2):238–44.
96. Cnattingius S, Haglund B, Kramer MS. Differences in late fetal death rates in association with determinants of small for gestational age fetuses: population based cohort study. *Bmj* [Internet]. 1998;316(7143):1483–7.
97. Sankaran S, Kyle PM. Aetiology and Pathogenesis of IUGR. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* [Internet]. Elsevier Ltd; 2009;23(6):765–77.

APÊNDICES

Apêndice 1: Ficha de coleta de dados

Formulário Coleta de Dados Desfechos Zika

Identificação

Número na pesquisa Prontuário Mãe Nome da mãe Prontuário RN Data da entrevista

Dados Socioeconômicos

Cor e Raça Renda Familiar Trabalhou na gestação Profissão Materna Grau escolaridade materna

Idade materna

Dados Gestacionais

Gesta Para Abortos Espontâneos DUM Acompanhou IFF

História Materna

Hipertensão Corioamnionite

Diabetes Malformação

TPP Qual malformação

Uso substância tóxica gestação

Uso Drogas

Fumou

Alterações ultrassonográficas

Insuficiência Placentária

CIUR

Alteração fetal ZIKA

TORCHS Maternas

TORCHS

Sífilis Rubéola

HIV CMV

TOXO

Outras TORCHS

Dados Zika Maternos

Quadro Clínico Zika Trimestre gestação PCR + Zika

Dados Perinatais

Aborto Óbito fetal Nascido vivo Neomorto

Data de Nascimento Via de parto APGAR 1º min

Classificação Peso RN Prematuro APGAR 5º min

Idade Desfecho

IG Desfecho SEM

Método IG Desfecho

Dados antropométricos Desfechos

Peso do nascimento (g) PN (Z score)

Perímetro cefálico (cm) PC (Z score)

Estatura (cm) Est (Z score)

Definição Desfecho

Microcefalia RN com SZC

Definição Desfecho

Microcefalia RN com SZC

RN COM SZC RN assintomático

PCR + Concepto

Figura 8: Ficha de coleta de dados

Apêndice 2: TCLE



MINISTÉRIO DA SAÚDE
FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ
Luiz Gonzaga Fernandes Figueira



IFF
INSTITUTO NACIONAL FERNANDES FIGUEIRA
INSTITUTO NACIONAL DE SAÚDE DA MULHER DA CRIANÇA E DO ADOLESCENTE

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Recem-nascidos e lactentes

Versão 2

Exposição Vertical ao Zika Virus e suas conseqüências no neurodesenvolvimento da criança

Pesquisadora: Maria Elisabeth Lopes Moreira

Contato: Avenida Rui Barbosa 716 telefone (21) 25541911

Instituição: Instituto Nacional de Saúde da Mulher da Criança e do Adolescente

Endereço: Avenida Rui Barbosa 716, Flamengo.

Nome do recém-nascido ou lactente _____

Prontuário: _____

Nome da mãe _____

APPROVADO VALIDADE
INÍCIO 15/02/2017 FIM 30/02/2019
COMITÊ DE ÉTICA em Pesquisa com Seres Humanos
INSTITUTO FERNANDES FIGUEIRA IFF/FIOCRUZ
Telefones 2554-1730 / Tel./Fax 2552-8451
Email capir@ilic.fiocruz.br

Maria Elisabeth Lopes Moreira
Coordenador do Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos
INSTITUTO FERNANDES FIGUEIRA IFF/FIOCRUZ

TCLE versão 1 Responsável: Pesquisador: Página 1

Figura 9: TCLE – Página 1

Estamos convidando o seu bebê e você a participar da pesquisa intitulada "Exposição Vertical ao Zika vírus e suas consequências no neurodesenvolvimento da criança" pois você ficou grávida em uma período onde o vírus está circulando.

Algumas vezes, pessoas que tiveram contato com o vírus da Zika não apresentam sintomas, por isso iremos realizar esta pesquisa com um grupo de recém-nascidos que nasçam neste período em que o vírus da Zika está circulando, e queremos acompanhar o crescimento e o desenvolvimento neurológico do seu filho do nascimento até o final do terceiro ano de vida.

Para isto o seu filho será acompanhado nos ambulatórios de pediatria, doenças infecciosas e neurologia do IFF. Você e seu filho terão seus exames colhidos serão acompanhada até o final do terceiro ano de vida da criança.

Se o bebe já tiver nascido fora do IFF, você deverá trazer todos os exames que você fez no pré-natal, seu cartão de pré-natal e a caderneta da criança, porque vamos anotar os dados relacionados ao seu pré-natal, a presença ou ausência de sintomas de Zika durante a gravidez e outros dados sobre o parto e exames do bebê. Os seguintes exames serão obtidos para fins desta pesquisa:

- 1- Em você : Exame de sangue e urina para saber se teve contato com o vírus da Zika e outros vírus como dengue e chicungunha. Se você não tiver tido sintomas de Zika, vamos colher sangue para armazenar e fazer testes sorológicos futuros quando houver um bom teste disponível. Se você não tiver realizado os exames para toxoplasmose rubéola e herpes vamos fazer agora.

APPROVADO - VALIDADE
 INICIO 10/07/2017 FIM 30/06/2018
 Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos
 INSTITUTO FERNANDES FIGUEIRA - IFF/FIOCRUZ
 Telefone: 2554-1730 / Tel./Fax 2552-4493
 Email: cepiff@iff.fiocruz.br

[Assinatura]
 Coordenador do Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos
 INSTITUTO FERNANDES FIGUEIRA - IFF/FIOCRUZ

Figura 10: TCLE – Página 2

- 2- No recém-nascido: Exame de sangue, se houver indicação, para saber se teve contato com o vírus da Zika e outros vírus como citomegalovírus, rubéola, dengue e chicungunha e toxoplasmose e se o sangue do cordão umbilical não tiver sido colhido; e aos 3,6,9 e 12 meses para avaliar se os anticorpos que protegem contra nova infecção estão presentes; ultrassonografia da moleira e/ou tomografia e/ou ressonância nuclear magnética, eletroencefalograma, exames com oftalmologista, exames auditivos e dos olhos, com fotos de fundo de olhos se houver alguma alteração e exames de potencial evocado, exame neurológico e genético. Todos estes exames serão feitos e colhidos logo após o nascimento ou assim que o seu filho vier. Também vamos colher um swab bucal do bebe. Este swab parece um cotonete e será esfregado na bochecha interna da boca do bebe.
- 3- O bebe será acompanhado para verificar se o crescimento e nutrição estão adequados. Para isto, ele será pesado e medido de tempos em tempos e também fará exames para avaliar a composição do corpo, ou seja, quantidade de músculo, gordura e água no corpo. Este exame é feito colocando o bebe dentro de um equipamento que parece uma incubadora, e dentro do aparelho vai haver uma corrente de ar, que é quentinho, passando pelo corpo dele. O exame não dói e não traz nenhum desconforto para a criança;
- 4- Depois, o recém-nascido será acompanhado até completar 3 anos. Exames para acompanhar o desenvolvimento serão realizados e também outros exames auditivos e oftalmológicos se necessários; Testes para avaliar o

INÍCIO 12/12/15 FIM 12/12/15
 COMITÊ DE ÉTICA em Pedagogia Prof. Sérgio Fernandes
 INSTITUTO FERNANDES FIGUEIRA-IFFFIOCRUZ
 Telefones: 2524-8730 / Tel./Fax 2522-8491
 Email: cep@iffio.cruz.br

Ser. Sérgio Fernandes
 Coordenador do Comitê de Ética em Pedagogia Prof. Sérgio Fernandes
 INSTITUTO FERNANDES FIGUEIRA - IFFIOCRUZ

Figura 11: TCLE – Página 3

desenvolvimento e a linguagem serão realizados; Ecocardiograma será realizado e também um exame chamado holler que acompanha os batimentos cardíacos dos bebês;

- 5- Se você estiver amamentando e tiver vermelhidão na pele e/ou outros sintomas de Zika no momento em que vier aqui, também iremos colher amostras de sangue suas e de seu bebê e também amostras do seu leite seqüenciais, mais ou menos de 15/15 dias;
- 6- Se o seu filho apresentar alterações como microcefalia ou outras malformações, será colhido exames genéticos para avaliar se a causa da malformação se deve ao Zika ou se há outras causas;

Como atualmente, existem poucos conhecimentos científicos sobre a Zika, estamos pedindo sua autorização para armazenar amostras de sangue/urina suas e do bebê e o swab bucal em um local onde ele será congelado (biorepositório) para futuros estudos. As amostras serão usadas para estudar viroses e suas consequências na gravidez deste bebê. Se houver alguma alteração nos seus exames ou nos do seu bebê, solicitamos autorização para uso de imagem através de fotografias que não serão identificadas.

Estamos também solicitando autorização para que os dados seus e dos bebês sejam transferidos a Organização Mundial de Saúde para que junto com dados de outras mães e bebês, possa se conhecer melhor as questões relacionadas ao Zika vírus e

APROVADO VALIDADE
INÍCIO 10/12/14 FIM 10/12/15
COMITÊ DE ÉTICA em Pesquisa com Seres Humanos
INSTITUTO FERNANDES FIGUEIRA - IFF/FÓCROZ
Telefones 2554-1730 / Tel./Fax 2558-0431
Email: ceth@iff.focruz.br

[Assinatura]
Coordenador do Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos
INSTITUTO FERNANDES FIGUEIRA - IFF/FÓCROZ

Figura 12: TCLE – Página 4

o desenvolvimento das crianças. Estes dados serão fornecidos sem nenhuma identificação e sua identidade e do seu bebe serão preservadas.

Os riscos relacionados a sua participação na pesquisa são os mesmo que ocorrem em uma coleta de sangue, como hematomas e dor, tanto em você como no seu bebe. Os exames oftalmológicos necessitam de colírios para dilatar a pupila o que pode ocasionar ardência passageira. Ultrassonografias não doem e outros exames que envolvam radiação só serão realizados se houver alteração na ultrassonografia ou alguma indicação muito importante. Se estes exames forem alterados, os exames de ressonância magnética serão realizados pois eles são necessários para o acompanhamento do bebe. Exames de ressonância costumam necessitar de anestesia ou sedação, que será feita por profissional capacitado, mas se ela for feita nos primeiros 2 meses de vida pode ser feita sem sedação, por isto preferimos fazer neste período e só repetir se for necessário para o tratamento da criança. Os exames para testar o desenvolvimento adequado não causam dor e apenas precisam de um certo tempo para realização. Os benefícios estão ligados ao acompanhamento do crescimento e do desenvolvimento do seu recém-nascido no IFF, com vários exames. Você receberá uma cópia dos resultados de todos os exames.

A sua participação e de seu filho/a nesta pesquisa é voluntária e você pode abandonar ou retirar-se do estudo a qualquer momento, sem que isso cause

APROVADO VALIDARE
INÍCIO 12/12/2017 FIM 22/12/2017
Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos
INSTITUTO FERNANDES FIGUEIRA-IFF/IOCRUZ
Telefones: 2554-5730 / Tel./Fax: 2552-6491
Email: cep@iff.foiocruz.br

[Assinatura]
Coordenador do Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos
INSTITUTO FERNANDES FIGUEIRA-IFF/IOCRUZ

Figura 13: TCLE – Página 5

qualquer prejuízo ao tratamento ou acompanhamento do bebê nesta instituição. Em caso de saída do estudo você e seu bebê continuaram a ser atendidos no IFF conforme rotina atual da instituição. Sua participação no estudo não implicará em custos adicionais, não haverá qualquer despesa com a realização dos procedimentos previstos neste estudo. Também não haverá nenhuma forma de pagamento pela sua participação. Se houver dano a você ou seu bebê relacionado a procedimentos da pesquisa você terá direito a indenização. Todos os resultados dos exames ficarão no seu prontuário médico.

Este documento foi elaborado em duas vias. Você receberá a via original deste documento assinado e com todas as páginas rubricadas, tanto pela pesquisadora quanto por você ou o responsável que assinar.

O Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) do Instituto Fernandes Figueira é um comitê de avaliação ética dos projetos de pesquisa que estejam em curso na instituição. O CEP funciona de segunda à sexta-feira, no horário das 08 às 17 h, e se encontra à disposição para eventuais esclarecimentos éticos e outras providências que se façam necessárias (e mail: cepiff@iff.fiocruz.br; telefone: 2554-1730/fax: 2552-8491).

Estamos solicitando abaixo seu consentimento livre, esclarecido e voluntário na qualidade de participante da pesquisa e responsável pelo recém-nascido:

APROVADO VALIDADE
 INÍCIO 10/2007 FIM 02/2009
 Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos
 INSTITUTO FERNANDES FIGUEIRA-IFF/FIOCRUZ
 Telefone: 2554-1730 / Tel./Fax: 2552-8491
 Email: cepiff@iff.fiocruz.br

[Assinatura]
 Coordenador do Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos
 INSTITUTO FERNANDES FIGUEIRA-IFF/FIOCRUZ

Figura 14: TCLE – Página 6

Em relação a filmagem e uso de imagem você pode:

autorizar voluntariamente a fotografia/filmagem do seu filho (a) e a utilização das imagens obtidas exclusivamente em meios de divulgação acadêmicos.

_____ assinatura

Em relação a guarda de material biológico e dados da pesquisa para exames e análises futuras sem necessidade de obtenção de outro termo semelhante a este, você pode autorizar ou não também. Se você autorizar por favor, assine abaixo.

Declaro que autorizo o armazenamento de material biológico para futuros estudos _____ assinatura

Declaração:

1- Declaro que li e entendi todo o conteúdo deste documento.

_____ Responsável

Data:

_____ Pesquisadora Responsável

Data:

APROVADO VALIDADE
INÍCIO 15/10/17 - FIM 20/2/2017
Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos
INSTITUTO FERNANDES FIGUEIRA - IFF/FIOCRUZ
Telefones: 2554-1730 / Tel./Fax: 2552-8493
E-mail: cep@IFF.Fiocruz.br

Coordenador do Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos
INSTITUTO FERNANDES FIGUEIRA - IFF/FIOCRUZ

Figura 15: TCLE – Página 7

Telefone:

Instituto Fernandes Figueira
Av. Rui Barbosa 716 Flamengo
Tel.: 2554-1739

Testemunha

Documento:

Endereço/telefone:

APROVADO VALIDADE
INÍCIO 16/2/2015 FIM 30/2/2015
Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos
INSTITUTO FERNANDES FIGUEIRA-IFI/FOCRUZ
Telefone: 2554-1739 / Tel./Fax 2552-8401
Email: cepif@ifi.fiocruz.br

[Handwritten Signature]
Coordenador do Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos
INSTITUTO FERNANDES FIGUEIRA - IFI/FOCRUZ

Figura 16: TCLE – Página 8

ANEXOS

Anexo 1: Parecer do Comitê de Ética em Pesquisa

<p>INSTITUTO FERNANDES FIGUEIRA - IFF/ FIOCRUZ - RJ/ MS</p> 
PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP
DADOS DA EMENDA
Título da Pesquisa: Exposição Vertical ao Zika Virus e suas conseqüências no neurodesenvolvimento da criança
Pesquisador: maria elisabeth lopes moreira
Área Temática:
Versão: 7
CAAE: 52675616.0.0000.5289
Instituição Proponente: Instituto Fernandes Figueira - IFF/ FIOCRUZ - RJ/ MS
Patrocinador Principal: Instituto Fernandes Figueira - IFF/ FIOCRUZ - RJ/ MS MINISTERIO DA CIENCIA, TECNOLOGIA E INOVACAO The Wellcome Trust
DADOS DO PARECER
Número do Parecer: 2.634.276
Apresentação do Projeto:
Emenda.
Objetivo da Pesquisa:
Objetivo da emenda:
Incluir instrumento para entrevistas com mães e inserir nos objetivos o teste de acuidade visual.
Avaliação dos Riscos e Benefícios:
Os riscos relacionados a participação na pesquisa são os inerentes a coleta de sangue tais como hematomas e dor. Os exames oftalmológicos necessitam de colírios para dilatar a pupila o que pode ocasionar ardência transitória. Ultrassonografias não doem e outros exames que envolvam radiação só serão realizados se houver alteração na ultrassonografia. Os exames para testar o desenvolvimento adequado do bebê são indolores e apenas necessitam de um certo tempo para realização. O exame do líquido amniótico só será realizado se houver indicação obstétrica para um melhor cuidado do bebê.
Benefícios:
<p>Endereço: RUI BARBOSA, 716 Bairro: FLAMENGO CEP: 22.250-020 UF: RJ Município: RIO DE JANEIRO Telefone: (21)2554-1730 Fax: (21)2552-6491 E-mail: cepiff@ff.fiocruz.br</p>

Figura 17: Parecer do CEP – Página 1

INSTITUTO FERNANDES
FIGUEIRA - IFF/ FIOCRUZ - RJ/
MS



Continuação do Parecer: 2.834.276

Os benefícios estão ligados ao acompanhamento da gestante e do desenvolvimento do seu recém-nascido no IFF, com exames que em geral não seriam realizados.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

A pesquisadora apresenta emenda para inclusão de questionário sobre depressão que será aplicado às mães e incluir nos objetivos o teste de acuidade visual.

A pesquisadora incluiu no projeto as alterações apresentadas.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Anexados ao projeto.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Sem pendências.

Considerações Finais a critério do CEP:

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_111184_4_E6.pdf	17/04/2018 15:32:41		Aceito
Outros	QuestionarioDepressao.pdf	17/04/2018 15:31:37	maria elisabeth lopes moreira	Aceito
Brochura Pesquisa	EmendaProjetoZika.doc	17/04/2018 15:30:55	maria elisabeth lopes moreira	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	tcle nao exposto.doc	16/01/2018 15:12:39	maria elisabeth lopes moreira	Aceito
Outros	instrumento pesquisas social.docx	09/05/2017 11:01:07	maria elisabeth lopes moreira	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	emenda4zika.doc	09/05/2017 10:59:42	maria elisabeth lopes moreira	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	RevisaoZika3.doc	25/02/2017 16:06:15	maria elisabeth lopes moreira	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	tcleRNversao3.doc	25/02/2017 16:05:17	maria elisabeth lopes moreira	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento /	tcleversao3gestante.doc	25/02/2017 16:04:18	maria elisabeth lopes moreira	Aceito

Endereço: RUI BARBOSA, 716
Bairro: FLAMENGO CEP: 22.250-020
UF: RJ Município: RIO DE JANEIRO
Telefone: (21)2554-1730 Fax: (21)2552-8491 E-mail: cepiff@ff.fiocruz.br

Figura 18: Parecer do CEP – Página 2

**INSTITUTO FERNANDES
FIGUEIRA - IFF/ FIOCRUZ - RJ/
MS**



Continuação do Parecer: 2.634.276

Justificativa de Ausência	toleversao3gestante.doc	25/02/2017 16:04:18	maria elisabeth lopes moreira	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	assentimentoparaexternos1RN.doc	24/05/2016 16:01:27	Ana Maria Aranha Magalhães Costa	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	assentimentogestante.doc	24/05/2016 16:00:50	Ana Maria Aranha Magalhães Costa	Aceito
Declaração de Manuseio Material Biológico / Biorepositório / Biobanco	biorepositorio.pdf	23/05/2016 11:33:58	maria elisabeth lopes moreira	Aceito
Declaração do Patrocinador	cartaSCTIE.pdf	23/05/2016 11:13:13	maria elisabeth lopes moreira	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	RevisaoZika.doc	23/05/2016 10:17:23	maria elisabeth lopes moreira	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	neonatologia.pdf	22/01/2016 16:44:50	maria elisabeth lopes moreira	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	pediatria.pdf	22/01/2016 16:44:28	maria elisabeth lopes moreira	Aceito
Folha de Rosto	folhaderosto.pdf	22/01/2016 16:43:15	maria elisabeth lopes moreira	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	obstetricia.pdf	22/01/2016 16:35:54	maria elisabeth lopes moreira	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

RIO DE JANEIRO, 03 de Maio de 2018

Assinado por:
Ana Maria Aranha Magalhães Costa
(Coordenador)

Endereço: RUI BARBOSA, 716
Bairro: FLAMENGO CEP: 22.250-020
UF: RJ Município: RIO DE JANEIRO
Telefone: (21)2554-1730 Fax: (21)2552-8491 E-mail: cepff@ff.fiocruz.br

Página 03 de 05

Figura 19: Parecer do CEP – Página 3