



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

**Programa de Pós-Graduação Stricto-Senso
Curso de Mestrado Profissional em Saúde da Criança e da Mulher**

**Ocorrência de infecções congênicas em recém-nascidos de
mulheres infectadas pelo Zika Vírus.**

Rosilene Santarone Vieira

Rio de Janeiro
Fevereiro de 2019



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

**Programa de Pós-Graduação Stricto-Senso
Curso de Mestrado Profissional em Saúde da Criança e da Mulher**

Rosilene Santarone Vieira

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação 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, como parte dos requisitos parciais para obtenção de título de Mestre em Saúde da Criança e da Mulher.

Orientadora: Dra. Maria Auxiliadora de Souza Mendes Gomes

Coorientadora: Dra. Mirza Rocha de Figueiredo

Rio de Janeiro
Fevereiro de 2019

CIP - Catalogação na Publicação

Vieira, Rosilene Santarone.

Ocorrência de infecções congênitas em recém-nascidos de mulheres infectadas pelo Zika Vírus. / Rosilene Santarone Vieira. - Rio de Janeiro, 2019. 109 f.

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

Orientadora: Maria Auxiliadora de Souza Mendes Gomes.

Co-orientadora: Mirza Rocha de Figueiredo.

Bibliografia: f. 45-53

1. Infecção pelo Zika vírus. 2. Sífilis congênita. 3. Toxoplasmose congênita. 4. Infecções por CMV CN (congênito). 5. Herpes Simples CN (congênito) . I. Título.

*Dedico este trabalho àquele que não teve a oportunidade de me ver crescer:
meu Pai.*

“Ninguém morre enquanto permanece vivo no coração de alguém.”

Autor desconhecido.

Agradecimentos

À Deus, por me sustentar até aqui...

Às minhas orientadoras, Dr^a Maria Auxiliadora de Souza Mendes Gomes e Dr^a Mirza Rocha de Figueiredo, pelo direcionamento nos estudos e por me transmitir novos conhecimentos;

Às doutoras Cynthia Magluta e Silvia Carvalho por comporem a banca deste trabalho e o enriquecerem com suas considerações;

À todos os docentes do Programa de Pós-graduação em Saúde da Criança e da Mulher, pelos ensinamentos e parceria dentro e fora de sala de aula;

À minha querida turma de Mestrado pelas festas e divertidos encontros ao longo desses dois anos;

Às funcionárias da Secretaria Acadêmica, pela gentileza e prestatividade em todas as vezes que solicitei auxílio;

À Fatinha da Estatística e toda equipe do Arquivo Médico pela prestimosidade;

À minha amiga, Marcelle Drumond Piazi, pela contribuição em todas as etapas que precederam esta dissertação;

Ao meu chefe, Carlos Eduardo da S. Figueiredo, pela amizade e apoio desde o processo seletivo do Mestrado;

À minha equipe e meus alunos pelo amparo nesses dois anos de curso;

Ao meu filho, Pedro, por compreender todas as vezes que me ausentei em virtude da minha dupla jornada de trabalho;

Ao meu marido, Rafael, por sempre me incentivar e especial ajuda no cuidado do nosso filho em meus momentos de ausência;

À minha mãe, Terezinha, pelas suas orações e por acreditar em mim;

E por último, não menos importante, meu cachorro, Golias, pela fiel companhia na leitura dos artigos nesses dois anos de Mestrado.

Resumo

Objetivos: identificar a ocorrência de STORCH em RN de mulheres infectadas pelo ZIKV; descrever o perfil sócio demográfico e obstétrico das mulheres infectadas pelo ZIKV e descrever o perfil clínico epidemiológico dos RN de mulheres infectadas pelo ZIKV e que tiveram coinfeção por STORCH.

Métodos: Estudo descritivo, transversal inserido numa pesquisa de coorte intitulada “Exposição vertical ao Zika vírus e suas consequências para o neurodesenvolvimento infantil”, realizado de março de 2016 a maio de 2017. Os casos foram definidos com base na classificação do Ministério da Saúde e foram classificados como confirmados e prováveis para infecção congênita por STORCH + ZIKA. **Resultados:** A população de estudo foi composta por mulheres infectadas pelo ZIKV (n = 70) e seus RN (n = 74), nascidos no Instituto Nacional de Saúde da Mulher, da Criança e do Adolescente Fernandes Figueira da Fundação Oswaldo Cruz (IFF/Fiocruz). Doze (17%) mulheres tiveram coinfeção por ZIKV e STORCH e quatorze (19%) RN foram expostos. Quatro RN foram classificados como caso confirmado de coinfeção por STORCH + Zika, dois RN foram classificados como caso provável de coinfeção e oito RN não se enquadraram na classificação proposta e mantiveram a denominação de expostos. **Conclusão:** Os RN acometidos tiveram padrão anormal de neuroimagem e diversos achados clínicos lesivos ao nascimento e no período neonatal precoce, amplamente descritos na literatura como sequelas da infecção congênita por STORCHZ. Os dados deste estudo em RN infectados pelo ZIKV são únicos porque descrevem que lesões patognomônicas das STORCH podem ser identificadas, mesmo aquelas que se expressam com pouca repercussão clínica.

Palavras-Chave: Infecção pelo Zika vírus; Coinfeção; Congênito.

Abstract

Objectives: to identify the occurrence of STORCH in newborns (NB) infected by ZIKV; to describe the sociodemographic and obstetric profile of ZIKV-infected women and to describe the clinical epidemiological profile of newborns infected by ZIKV who had co-infection with STORCH. **Methods:** A descriptive, cross-sectional study inserted in a cohort study entitled "Vertical exposure to Zika virus and its consequences for children's neurodevelopment", carried out from March 2016 to May 2017. Cases were defined based on the classification of the Ministry of Health of Brazil and were classified as confirmed and probable for congenital STORCH + ZIKA infection. **Results:** Study population was composed of women infected by ZIKV (n = 70) and their NB (n = 74), borned at the National Institute of Women, Child and Adolescent Health Fernandes Figueira of the Oswaldo Cruz Foundation (IFF/Fiocruz). Twelve (17%) women had coinfection with ZIKV and STORCH and fourteen (19%) RN were exposed. Four newborns were classified as a confirmed case of co-infection with STORCH + Zika, two newborns were classified as a probable case of co-infection and eight newborns were not included in the proposed classification and maintained denomination of exposed. **Conclusion:** Affected NB had abnormal neuroimaging pattern and several injurious clinical findings at birth and in the early neonatal period, widely described in the literature as sequelae of congenital STORCHZ infection. Data from this study in infants infected with ZIKV are unique because they describe that STORCH pathognomonic lesions can be identified, even those that express themselves with little clinical repercussion.

Key words: Zika virus infection; Coinfection; Congenital.

Sumário

Capítulo 1- Introdução, Referencial teórico e Métodos.....	11
1. Introdução	11
1.1 Referencial Teórico	19
1.1.1 Infecção pelo Zika vírus e as Infecções Congênitas (STORCH).....	19
1.1.2 Infecção congênita pelo Zika vírus e Sífilis	25
1.1.3 Infecção congênita pelo Zika vírus e Toxoplasmose.....	28
1.1.4 Infecção congênita pelo Zika vírus e Rubéola congênita	30
1.1.5 Infecção congênita pelo Zika vírus e Citomegalovírus	31
1.1.6 Infecção congênita pelo Zika vírus e Herpes Simples.....	33
1.1.7 Alterações da Síndrome Congênita do vírus Zika e Infecções Congênitas (STORCH)	35
1.1.8 Transição Epidemiológica no Brasil e doenças emergentes.....	36
1.2 Métodos.....	39
1.2.1 Delineamento do Estudo	39
1.2.2 Período do Estudo	39
1.2.3 População do Estudo	39
1.2.4 Cenário do Estudo	40
1.2.5 Critérios de Inclusão	40
1.2.6 Definição de casos.....	41
1.2.7 Critérios de Exclusão	41
1.2.8 Fonte e Coleta de Dados	42
1.2.9 Análise de Dados	43
1.2.10 Questões Éticas	43
1.3 Referências	45
Capítulo 2- Artigo	54
Infecções congênitas em recém-nascidos de mulheres infectadas pelo Zika Vírus: uma série de casos	54
Introdução	57
Métodos	58
Resultados	62
Discussão	66

Capítulo 3 – Considerações Finais	76
Lista de quadros, figuras e tabelas	77
Quadro 01- Detecção de sífilis, toxoplasmose, rubéola, citomegalovírus e herpes (STORCH) em mulheres infectadas pelo ZIKV que pariram no IFF/Fiocruz no período de março 2016 até maio 2017 (n=70).....	77
Tabela 1 – Características sociodemográficas e obstétricas das mulheres que tiveram coinfeção pelo ZIKV e STORCH (n=12).	78
Tabela 02 - Características dos recém-nascidos (RN) expostos ao ZIKV e STORCH (n=14).	80
Quadro 02- Classificação dos recém-nascidos (RN) com base nas alterações de sistema nervoso central (SNC) apresentadas intraútero e de acordo com a classificação do Ministério da Saúde, 2016 (n=14).....	81
Quadro 03- Alterações e achados clínicos nos recém-nascidos (RN) classificados como caso confirmado e caso provável de coinfeção por STORCH + Zika, segundo critérios do Ministério da Saúde, 2016 (n=6).....	82
Apêndice	84
Apêndice 01: Formulário de coleta de dados	84
Anexos	90
Anexo 01- Principais achados relacionados à síndrome congênita associada à infecção pelo ZikaV (Ministério da Saúde).....	90
Anexo 02- Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE).....	92
Anexo 03 – Normas da Revista	100

*“A tarefa não é tanto ver aquilo que ninguém viu, mas pensar o que ninguém
ainda pensou sobre aquilo que todo mundo vê.”*

(Arthur Schopenhauer)

Capítulo 1- Introdução, Referencial teórico e Métodos

1. Introdução

O Zika vírus (ZIKV) foi isolado pela primeira vez em 1947 em macacos *Rhesus* na floresta de Zika em Uganda e somente em 1952, na Nigéria, foi isolado em humanos. Em 2007, o primeiro surto foi descrito na pequena ilha Yap na Micronésia e em 2013, houve um segundo surto na Polinésia Francesa.^{1,2,3} Dessa forma, a circulação e a transmissão do ZIKV fora dos continentes africano e asiático estavam confirmadas.³ Em março de 2015 evidenciou-se a primeira identificação de ZIKV como agente causador de um surto no Nordeste do Brasil, representando a primeira transmissão autóctone desse agente etiológico, confirmando a recente entrada desse arbovírus no País.^{1,2,3}

O ZIKV é um flavivírus da família *Flaviviridae*, transmitido primariamente através da picada de um mosquito infectado do gênero *Aedes*, tais como *Aedes aegypti* e *Aedes albopictus*.⁴ Também é transmitido por via sexual, transfusão sanguínea, via transplacentária e, contaminação pela exposição em ambientes de laboratório e de cuidados à saúde.^{4,5} Até o momento, não há relatos de infecção pelo ZIKV de forma vertical pela amamentação.^{5,6}

A febre pelo ZIKV é uma doença viral aguda autolimitada que pode se manifestar com quadro de exantema pruriginoso, acompanhado ou não de febre baixa e outros sintomas inespecíficos, como mialgia, cefaleia, artralgia e hiperemia conjuntival.^{2,4} A maioria dos pacientes sintomáticos infectados pelo ZIKV apresenta uma doença branda e autolimitada, com duração de até uma semana.¹ Estima-se que aproximadamente 80% das infecções sejam assintomáticas. Embora a doença evolua quase sempre de forma benigna,

podem ocorrer complicações neurológicas como a síndrome de *Guillain-Barré* (SGB), de provável causa autoimune, assim como a implicação da infecção em gestantes na ocorrência de microcefalia em recém-nascido (RN).^{1,4}

Em setembro de 2015, no Brasil, observou-se aumento no número de crianças nascidas com microcefalia em áreas do nordeste do país afetadas pelo ZIKV. Neste mesmo período, o RNA (*Ribonucleic Acid*) do ZIKV foi identificado no líquido amniótico de duas mulheres cujos fetos foram diagnosticados com microcefalia no ultrassom pré-natal.⁷

Em outubro de 2015, a Secretaria Estadual de Saúde de Pernambuco (SES/PE) foi comunicada da ocorrência de casos de microcefalia fora do padrão dos anos anteriores nos meses de agosto e setembro de 2015 e notificou os casos à Secretaria de Vigilância em Saúde (SVS) do Ministério da Saúde (MS). Os dados epidemiológicos sugeriam uma relação temporal entre aumento da notificação de casos de microcefalia e o surto de ZIKV. Essas ocorrências foram notificadas em Boletim Oficial da Organização Pan-Americana da Saúde (OPAS) em outubro de 2015.⁸

Por se tratar de evento complexo e atípico, comparando-se com o perfil clínico e epidemiológico dessa doença no Estado, concluiu-se tratar como um evento de importância para a saúde pública. Em parceria com o MS foi criada uma força tarefa para iniciar as investigações clínicas e epidemiológicas e verificar a hipótese de associação entre o ZIKV e os casos de microcefalia.^{1,9}

O crescente número de casos e as evidências disponíveis fez o MS declarar estado de Emergência em Saúde Pública de Importância Nacional (ESPIN) por meio da Portaria MS nº 1.813, de 11 de novembro de 2015.⁹ A

evidência de que o vírus poderia ultrapassar a barreira placentária e atingir o feto foi primordial para direcionar as ações do MS.¹⁰

A epidemia pelo ZIKV, com evidência de síndrome congênita e eventos relacionados com seu neurotropismo tomou proporções de impacto à saúde pública, inclusive de preocupação internacional. Em fevereiro de 2016, a Organização Mundial de Saúde (OMS) decretou Emergência de Saúde Pública de Importância Internacional (ESPII).¹¹

Fez-se necessário que todos os casos suspeitos de microcefalia potencialmente relacionados à infecção pelo ZIKV fossem notificados imediatamente às autoridades de saúde e registrados no formulário de Registro de Eventos de Saúde Pública (RESP-Microcefalia) pelos serviços públicos e privados de saúde.^{12,13}

O MS, considerando a febre do ZIKV uma doença emergente com possíveis desfechos graves à saúde pública como as manifestações neurológicas tardias, ocorrência de óbitos pelo agravo e aumento dos casos de microcefalia, determinou, através da SVS, que as Secretarias Estaduais e Municipais realizassem a notificação compulsória de todos os casos suspeitos de doença aguda pelo ZIKV. Este agravo passou a constar na lista das doenças de notificação compulsória nacional, estabelecidas no Anexo I da Portaria MS nº 204 de 17 de fevereiro de 2016.¹⁴

Em 18 de novembro de 2016, a OMS declarou o fim da Emergência de Saúde Pública de Importância Internacional (ESPII) depois de decidir que o ZIKV e suas consequências associadas eram um importante e contínuo desafio de saúde pública que exigiria ações enérgicas, mas não mais representavam uma

ESPII. A relação entre a infecção pelo ZIKV e a microcefalia estava definida, havendo permanente necessidade de enfrentamento.¹⁵⁻¹⁸

Dezoito meses após decretar a ESPIN, o MS declara o fim da emergência em 11 de maio de 2017, sob alegação de diminuição do número de registros da infecção pelo ZIKV e o fortalecimento do conjunto de ações implementadas pelo governo federal voltadas para a eliminação do mosquito *Aedes aegypti* juntamente com a mobilização da população. Constatou-se expressiva diminuição dos casos nos primeiros meses do ano de 2017 em comparação ao mesmo período de 2016. A avaliação do fim do risco da ESPIN faz parte do Regulamento Sanitário Internacional e é baseada em quatro aspectos: o impacto do evento sobre a saúde pública; se é incomum ou inesperado; se há risco de propagação internacional e se há risco significativo de restrições ao comércio ou viagens internacionais.^{19,20}

Diante do exposto, cabe ressaltar que a prevenção e diagnóstico precoce da infecção pelo ZIKV não devem ser negligenciados, pois uma mulher grávida pode transmitir o ZIKV para o feto durante a gravidez e os mecanismos de transmissão intraútero ainda não estão claramente elucidados. O fim da emergência não significou o fim da vigilância ou da assistência à saúde perinatal. Os profissionais da assistência médico-sanitária deveriam adotar rotineiramente medidas de prevenção e controle da febre pelo ZIKV.

A infecção pelo ZIKV em mulheres grávidas está associada a outros distúrbios no feto, tais como insuficiência placentária, restrição do crescimento fetal, alterações oculares, anomalias do sistema nervoso central (SNC) e até óbito fetal. Estes distúrbios, juntos à microcefalia, formam a “Síndrome Congênita do vírus Zika” (SCZ) e são similares àqueles resultantes de infecções

congênitas causadas por patógenos “TORCH” (sigla amplamente utilizada na clínica e que significa Toxoplasmose, Outros, Rubéola congênita, Citomegalovirose e infecção pelo Vírus *Herpes Simplex*).²¹

Recentemente o termo TORCH foi alterado para “STORCH” para incluir a Sífilis e considerando as anomalias congênitas graves que estão associados ao ZIKV, pode ser apropriado incluir o ZIKV no acrônimo, e usar “STORCHZ” como abreviatura.^{15,21-23}

A eficiência da transmissão e a gravidade da infecção congênita no feto ou RN dependem do agente etiológico, idade gestacional e se os agentes foram transmitidos por infecção primária ou reinfeção.²⁴ Como consequências dessas infecções podem ocorrer aborto, morte fetal, malformações, prematuridade, crescimento intrauterino restrito (CIUR), doença aguda intrauterina e ao nascimento ou infecção assintomática no período neonatal ou mesmo ocasionar doença crônica persistente e sequelas anos após a infecção.^{24,25}

Considerando os fatores supracitados e a vigilância epidemiológica das infecções relacionadas à assistência à saúde (IRAS), incluindo a vigilância das infecções transplacentárias, atividades estas inerentes ao meu processo de trabalho, emergiu o interesse em estudar a coinfeção do ZIKV com outras infecções congênitas já descritas na literatura.

Diante do contexto, o objeto deste estudo foram as STORCH em RN de mulheres infectadas pelo ZIKV.

Este estudo teve como objetivo geral:

Identificar a ocorrência de STORCH em RN de mulheres infectadas pelo ZIKV.

E como objetivos específicos:

1. Descrever o perfil sócio demográfico e obstétrico das mulheres infectadas pelo ZIKV.

2. Descrever o perfil clínico epidemiológico dos RN de mulheres infectadas pelo ZIKV e que tiveram coinfeção por STORCH.

Mediante a emergência do ZIKV e a ocorrência do aumento dos casos de microcefalia e de manifestações do SNC, manifestações semelhantes às infecções congênitas pelos patógenos STORCH, bem como a carência de literatura específica sobre a coinfeção do ZIKV e outras infecções congênitas, tornou-se primordial a descrição dos fatores clínicos epidemiológicos relacionados à infecção congênita pelo ZIKV e as STORCH.

Este estudo justificou-se pela importância de se discutir as infecções STORCH, uma vez que são tratadas na literatura como critério de exclusão ou diagnóstico diferencial para a identificação da SCZ, o que gera uma descrição limitada da ocorrência de coinfeção com as STORCH.

Houve ainda, uma motivação pessoal referente ao meu escopo de trabalho que inclui a vigilância epidemiológica das infecções transplacentárias. Como Enfermeira do Núcleo de Vigilância Hospitalar (NVH) do Instituto Nacional de Saúde da Mulher, da Criança e do Adolescente Fernandes Figueira da Fundação Oswaldo Cruz (IFF/Fiocruz), unidade de atendimento especializado e referência na assistência perinatal, enfrentamos a epidemia do ZIKV conduzindo a investigação epidemiológica dos casos suspeitos de doenças exantemáticas em gestantes.

Diante de uma doença emergente e conseqüentemente, um novo problema de saúde pública, o IFF/Fiocruz colocou-se à frente da atenção à saúde das mulheres infectadas pelo Zika vírus e de seus conceptos e RN

expostos, através do cuidado e do manejo das complexidades e atenção requeridas frente à emergência sanitária. Na conjuntura da epidemia do ZIKV, foram priorizadas as atividades de vigilância epidemiológica, assistência especializada ao binômio mãe-filho, pesquisa e ensino, em consonância com o Sistema Único de Saúde (SUS).

A descrição da ocorrência de STORCH em RN de mulheres infectadas pelo ZIKV, bem como os aspectos clínico-epidemiológicos da coinfeção de STORCH e Zika como objetivos do estudo, visaram contribuir para o norteamento das ações voltadas para vigilância epidemiológica, prevenção, tratamento e acompanhamento de RN expostos ao ZIKV cujas genitoras tiveram coinfeção na gestação.

O MS enfatiza que as infecções pelos agentes STORCH na gestação devem ser objeto constante de vigilância e cuidado e destaca que os casos em que forem confirmados para ZIKV e qualquer STORCH serão considerados como coinfeção por STORCH + Zika, sendo essa informação importante para avaliação e monitoramento da relação do vírus Zika com outros agentes infecciosos, visando aprofundar a investigação dessa patogênese.^{23,26}

As ações de saúde pública devem assegurar o diagnóstico e tratamento de outras infecções congênitas que causam microcefalia em bebês, bem como a prevenção das infecções congênitas por meio de medidas de educação preventiva em saúde como triagem no pré-natal e tratamento de gestantes e recém-nascidos.

Para fundamentar a pesquisa, foram realizadas buscas na Scientific Electronic Library Online (Scielo), US National Library of Medicine National Institutes of Health (Pubmed) e na Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), sendo

utilizados como descritores: Infecção pelo Zika vírus, juntamente com cada uma das STORCH: sífilis congênita, toxoplasmose congênita, Síndrome da Rubéola Congênita, Infecções por CMV CN (congênito), Herpes Simples CN (congênito) e Transição Epidemiológica, respectivamente, utilizando os operadores booleanos “AND” e “OR”. Os critérios de inclusão foram artigos publicados na íntegra, entre os anos de 2013 e 2018, disponíveis em inglês, português ou espanhol.

Após análise dos artigos, através da leitura dos títulos, resumos e conteúdo dos mesmos, obteve-se um total de 48 artigos. Dentre os artigos encontrados, 05 eram de autoria de pesquisadores e profissionais do IFF/Fiocruz.

Ao longo deste estudo, novas buscas foram realizadas e encontrou-se apenas 01 artigo que abordava a coinfeção por STORCH + Zika. Tratou-se de descrição de caso clínico de mulher colombiana com coinfeção por Zika, toxoplasmose e chikungunya e as sequelas em seu RN.

Esta dissertação foi dividida em três capítulos, no qual o primeiro explicita a proposta do trabalho contendo introdução, referencial teórico e métodos. O segundo capítulo contém o trabalho redigido em formato de artigo científico nos padrões exigidos pela revista onde se pretende submetê-lo – revista *Epidemiologia e Serviços e de Saúde*, publicada pela Secretaria de Vigilância em Saúde do Ministério da Saúde do Brasil. Por último, o terceiro capítulo abordando as considerações finais da dissertação.

1.1 Referencial Teórico

1.1.1 Infecção pelo Zika vírus e as Infecções Congênitas (STORCH)

O acrônimo TORCH foi criado na década de setenta para agrupar cinco doenças infecciosas que afetam o feto e o RN e que possuem apresentações clínicas semelhantes: Toxoplasmose, Outras infecções, Rubéola, Citomegalovírus (CMV) e Herpes Simples. Passou a ser conhecido como STORCH, quando a Sífilis foi incluída diretamente nesse grupo.^{21,27}

Os agentes das infecções por STORCH podem infectar mulheres durante a gravidez, mas nem sempre estão presentes na corrente sanguínea materna como uma viremia, bacteremia ou parasitemia. Muitas vezes não produzem doenças significativas e são assintomáticos.²⁷

Após a infecção fetal, os agentes STORCH podem causar uma variedade de complicações potencialmente graves que podem incluir microcefalia, malformações congênitas, CIUR, abortos espontâneos e mortes neonatais. As infecções STORCH têm uma predileção para o SNC causando alterações patológicas graves no cérebro que podem resultar em anormalidades neurológicas, sensoriais e evolutivas.²⁷ O CIUR pode estar tanto associado ao efeito direto da infecção fetal quanto à insuficiência placentária.⁶

A infecção pelo ZIKV em mulheres grávidas pode estar relacionada à microcefalia, calcificações intracranianas, doença ocular, déficits auditivos, restrição de crescimento intrauterino e aborto espontâneo, que coletivamente caracterizam a Síndrome Congênita do ZIKV (SCZ).^{21,28}

A associação entre a infecção congênita do ZIKV e a microcefalia nem sempre apresentará achados anormais de neuroimagem, sugerindo que a SCZ

pode estar presente em neonatos com microcefalia e sem anormalidades de imagem cerebral. Logo, os RN com microcefalia com achados normais de neuroimagem não devem ser excluídos da vigilância e do diagnóstico de infecção congênita pelo ZIKV.²² A infecção vertical pelo ZIKV pode causar diversas manifestações neurológicas que vão além da microcefalia e, mediante o contexto, criança não microcefálica deve ser acompanhada durante os primeiros anos de vida porque a infecção pode ser assintomática e manifestar-se posteriormente com atraso neuropsicomotor, epilepsia e/ou anormalidades visuais.¹⁵

A infecção pelo ZIKV durante a gravidez tem-se associado abortos tardios, natimortos, CIUR e malformações cerebrais fetais. A SCZ pode ocasionar retardo mental, deficiências motoras significativas, anomalias oculares graves e perdas auditivas. Dentre as anomalias neurológicas destacam-se a hipertonia com hiperreflexia, choro excessivo, irritabilidade e distúrbio de deglutição. Alguns RN apresentam crises convulsivas precoces e observa-se um aumento da frequência destas crises a partir dos três meses de idade.²⁹

Saad *et al.*, recentemente descreveram detalhadamente a SCZ ratificando as seguintes características: disrupção do SNC (calcificações, malformações corticais, ventriculomegalia, hipoplasia cerebelar e do tronco encefálico), deformidades características de ossos cranianos, incluindo a microcefalia, crises epilépticas, artrogripose, déficit neurosensorial, retardo neuropsicomotor com espasticidade, hiperexcitabilidade, reflexos primitivos exacerbados e disfagia.¹⁵

Das infecções virais intrauterinas que resultam em insultos ao SNC destacam-se o CMV, o herpes vírus e a rubéola. Entre os flavivírus apenas

alguns casos em gestantes acometidas pelo vírus da Encefalite do Oeste do Nilo foram relatados como provável causa de sequelas neurológicas em fetos.¹³

Embora muitos dos achados da SCZ como incapacidades cognitivas, sensoriais e motoras sejam comuns à outras infecções congênicas, há cinco traços que raramente são vistos em outras infecções congênicas e são característicos da infecção congênica pelo ZIKV: microcefalia severa com crânio parcialmente colapsado; córtices cerebrais afinados com calcificações subcorticais; cicatriz macular e mancha pigmentar focal retiniana; artrogripose e sequelas neurológicas com sinais de envolvimento extrapiramidal.³⁰

A artrogripose provavelmente está associada à anomalia da coluna vertebral do tipo desbaste da medula espinhal e redução das raízes ventrais, sugerindo origem neurogênica com envolvimento de neurônios motores centrais e periféricos, levando a deformidades resultantes da hipomotilidade e postura fixa intraútero e não às anormalidades das próprias articulações.³¹

Na infecção congênica pelo ZIKV, a hipoplasia do nervo óptico é secundária ao fracasso do desenvolvimento das células ganglionares da retina e este achado raramente é visto em outras infecções congênicas por rubéola, toxoplasmose, herpes vírus e CMV.³² As lesões retinianas do tipo atrofia coriorretiniana e pigmentação macular são específicas da infecção pelo ZIKV.^{30,32}

A microcefalia grave, suturas cranianas sobrepostas, osso occipital proeminente, pele do couro cabeludo redundante, prejuízo neurológico importante além de desproporção craniofacial com depressão e/ou sobreposição dos ossos frontais e parietais observados em fetos e RN infectados pelo ZIKV são consequências de lesões disruptivas graves no cérebro fetal e caracterizam o fenótipo da SCZ.^{15,29,30}

O genoma do ZIKV foi identificado em amostras de líquido amniótico de duas gestantes do estado da Paraíba cujos fetos foram diagnosticados com microcefalia. As mulheres estavam na 18ª semanas e 10ª semanas de gestação, respectivamente, e apresentavam manifestações clínicas sugestivas de infecção pelo ZIKV como febre, mialgia e erupção cutânea. Este achado evidenciou que o ZIKV podia atravessar a barreira placentária e, possivelmente, infectar o feto. O referido estudo, foi o primeiro a isolar todo o genoma do ZIKV diretamente no líquido amniótico de uma mulher grávida antes do parto, confirmando a hipótese de que a infecção pelo ZIKV poderia ocorrer através da transmissão transplacentária.^{6,33}

Amostras de um aborto espontâneo na oitava semana de gestação (fase embrionária) com sinais de placentite crônica, o qual ocorreu uma semana após suposta infecção materna pelo ZIKV, comprovou a nocividade do vírus. As lesões inflamatórias crônicas foram caracterizadas pela infiltração da placenta por linfócitos, plasmócitos e/ou macrófagos e foram semelhantes às lesões resultantes de infecções placentárias crônicas pelos patógenos STORCH.^{34,35}

A ativação de macrófagos nas vilosidades tem sido implicada na destruição da arquitetura vilosa e do epitélio trofoblástico, e esses achados são consistentes com alterações na barreira imunológica placentária.^{34,35} A proteína viral foi detectada nas células de *Hofbauer* assim como nos histiócitos maternos. As células de *Hofbauer* têm a capacidade migratória de atingir os vasos fetais e infectar o feto.³⁴ Logo, a hipótese da transmissão intrauterina se dá diretamente através da interrupção da barreira placentária quando o ZIKV adquire acesso ao compartimento fetal, infectando-o.^{34,35}

O ZIKV é, então, um agente TORCH? Os aspectos clínicos e patológicos dos efeitos da infecção do ZIKV no desenvolvimento do feto e mulheres grávidas satisfaz todas as características de um agente TORCH, uma vez que é transmitido verticalmente durante a gravidez de mães com sintomas leves ou ausentes, infecta a placenta e, após a infecção fetal intraútero pode produzir resultados obstétricos ruins, incluindo microcefalia e outras malformações fetais.²¹ Considerando a semelhança da nocividade do ZIKV aos agentes TORCH, levando em consideração sua emergência e seu poder teratogênico, diversos estudos tendem a classificá-lo como um agente TORCH.^{6,23,25-27,36,37}

As TORCH compartilham similaridades com a SCZ, mas o diagnóstico diferencial é possível. O fenótipo que caracteriza lesões disruptivas do cérebro fetal, como suturas cranianas sobrepostas, osso occipital proeminente, redundância do couro cabeludo e desproporção craniofacial raramente foi descrito nas outras infecções congênitas.^{15,30} Na SCZ, a ventriculomegalia, geralmente é assimétrica ou unilateral, e ocorre secundariamente à microcefalia podendo ser leve, moderada ou grave (*ex-vacuo*), ocasionando hidrocefalia não hipertensiva.^{6,23,26} E achados clínicos adicionais como hepatoesplenomegalia, erupção cutânea, anormalidades hematológica ou renal ainda não foram documentadas em fetos e RN com infecção congênita pelo ZIKV até o momento.³⁰ Malformações como hipospádia, criptorquidia e micro pênis, foram observadas ocasionalmente em RN com SCZ.⁶

Ao longo da epidemia de Zika observou-se, também que muitos casos de microcefalia não possuíam apenas uma relação com ZIKV e poderiam estar relacionados a outras doenças que ocorreram durante a gestação como sífilis e

a toxoplasmose, revelando uma fragilidade nas ações de pré-natal realizadas pela atenção básica.⁸

1.1.2 Infecção congênita pelo Zika vírus e Sífilis

A OMS estima que a sífilis afeta, aproximadamente, um milhão de gestantes, em todo mundo, a cada ano, e que grande proporção delas não são tratadas ou são inadequadamente tratadas.^{38,39} Quando esta doença não é tratada durante a gravidez, pode levar à morte fetal e abortamento. Em RN vivo pode ocorrer prematuridade, baixo peso ao nascer, morte neonatal ou sífilis congênita.^{40,41}

A Sífilis congênita é uma infecção transplacentária causada pelo *Treponema pallidum*, a partir de uma gestante com sífilis não tratada ou tratada de forma inadequada, afetando o feto em qualquer fase da gravidez.^{25,42} A infecção afeta vários sistemas e as manifestações clínicas podem estar presentes ao nascimento ou se desenvolver nos dois primeiros anos de vida. O diagnóstico é complexo e baseia-se na análise da história clínico-epidemiológica e sorológicas do binômio mãe-filho.⁴² A falta de cuidados no pré-natal, incluindo assiduidade nas consultas, triagem e tratamento da sífilis são fatores de risco importantes para a infecção neonatal.²⁵

A sífilis congênita pode se manifestar com morte fetal, prematuridade, CIUR, hepatoesplenomegalia, anemia, trombocitopenia, alterações ósseas como osteocondrite, hepatite, pancreatite, pneumonia, coriorretinite, uveíte congênita, lesões de pele, comprometimento do SNC como meningite, disfunção dos nervos cranianos, microcefalia e hidrocefalia.^{25,40,42}

A sífilis é um agravo altamente prevalente no Brasil e a sífilis congênita é um importante problema de saúde pública.^{38,39,43}

Segundo dados do 35º Boletim Epidemiológico de 2016, na última década, observou-se um aumento de notificação de casos de sífilis em gestantes que se atribuiu, em parte, ao aprimoramento do sistema de vigilância epidemiológica e à implementação da política de saúde pública denominada Rede Cegonha. Esta política, instituída em 2011, contribuiu para a ampliação do acesso ao diagnóstico da sífilis em gestantes através do teste rápido, mas foi pouco efetiva quanto à prevenção do agravo. Aponta que entre os anos de 2014 e 2015, a sífilis adquirida teve um aumento de 32,7%, a sífilis em gestantes 20,9% e a congênita 19%.³⁹

Este fato foi corroborado pelo 36º Boletim Epidemiológico de 2017, que destacou o aumento do número de casos de sífilis em gestantes, sífilis congênita e sífilis adquirida nos últimos cinco anos, podendo ser atribuído, em parte, pelo aumento da cobertura de testagem através dos testes rápidos, redução do uso de preservativo, resistência dos profissionais de saúde à administração da penicilina na Atenção Básica e ao desabastecimento mundial de penicilina.³⁸

O MS admitiu que, desde de 2014, o Brasil, bem como outros países, vem enfrentando uma crise na saúde pública, com impacto na atenção básica, devido ao desabastecimento da penicilina benzatina. A falta mundial de matéria-prima para sua produção pôde ter contribuído para o aumento da transmissão vertical da sífilis e o MS concentrou maiores esforços à campanha de combate à doença com ações de prevenção, com foco nas gestantes e seus parceiros, sensibilizando para realização do teste rápido para sua detecção no início da gestação, assim como incentivando o parceiro a fazer o teste com o objetivo de evitar a reinfeção.³⁹

Um estudo de base nacional também enfatizou a recente escassez de penicilina no Brasil e em outras partes do mundo, representando uma grave ameaça para a saúde de fetos e RN de mães com sífilis.⁴¹ O estudo em tela, destaca, ainda, que o impacto na saúde pública da sífilis na gravidez continua a ser significativo e a eliminação da transmissão vertical da sífilis somente irá se tornar uma realidade por meio da assistência pré-natal de qualidade.⁴¹

1.1.3 Infecção congênita pelo Zika vírus e Toxoplasmose

A toxoplasmose congênita ocorre predominantemente quando a primeira infecção ocorre durante a gravidez.⁴⁴ O Brasil tem uma das maiores taxas de prevalência de infecção congênita pelo *Toxoplasma gondii* em todo o mundo.⁴⁵

O diagnóstico da infecção pelo *Toxoplasma gondii* é baseada principalmente por sorologia e a infecção materna é subclínica na maioria dos casos.^{42,45}

De um modo geral, um terço das mães com infecção aguda dão à luz a uma criança assintomática, no entanto, cerca de 4% são susceptíveis de morrer, ter danos neurológicos permanentes ou deficiência visual nos primeiros anos de vida. A doença manifesta-se com sinais e sintomas precoces e tardios como: coriorretinite, cegueira, ventriculomegalia, hidrocefalia, calcificações intracerebrais, alterações hematológicas, esplenomegalia, epilepsia, retardo mental e/ou desenvolvimento psicomotor retardado.^{25,42}

Se a toxoplasmose for diagnosticada e tratada no devido tempo, poderão ser evitados danos neurológicos irreversíveis que resultam de reação inflamatória estabelecida pela multiplicação do parasito em tecidos nobres como o cérebro e a retina.⁴⁵

As lesões neurológicas causadas pelo *Toxoplasma gondii* são semelhantes às lesões pelo ZIKV. Na toxoplasmose congênita, a ventriculomegalia é devida à obstrução do aqueduto de Sylvius por processo necrotizante e a ventriculomegalia associada ao ZIKV está provavelmente relacionada a atrofia cerebral e pelo afinamento do manto cortical, frequentemente observados, simultaneamente. Calcificações no mesencéfalo,

gânglios da base, tronco cerebral e cerebelo são observadas na infecção congênita pelo ZIKV e podem ser semelhantes ao observado na toxoplasmose congênita.⁶ Calcificações intracranianas e hidrocefalia são comuns na toxoplasmose congênita.^{45,46}

Mulheres que tiveram sintomas da Zika durante o primeiro trimestre apresentaram maior probabilidade de ter um bebê com alterações oftalmológicas mais graves, que se assemelham as alterações de outras infecções congênitas, como a toxoplasmose, rubéola e CMV.^{47,48}

Zin *et al.*, descreveram que bebês com toxoplasmose congênita normalmente apresentam lesões coriorretinianas exsudativas ativas ou focos cicatrizados, geralmente maculares ou peripapilares. E as lesões coriorretinianas encontradas em lactentes com infecção congênita do vírus Zika são atróficas e colobamatosas e podem ser encontradas na mácula ou periferia da retina.³²

1.1.4 Infecção congênita pelo Zika vírus e Rubéola congênita

Em 2015, com o aparecimento do ZIKV como um novo agente infeccioso teratogênico, remeteu a comunidade científica à outra descoberta dramática dessa natureza no ano de 1942, quando os primeiros relatos da Síndrome da Rubéola Congênita (SRC) ocorreram.⁶

A rubéola é uma doença exantemática evitável por vacinação e é causada por um vírus da família *Togaviridae*. É transmitida por gotículas, contato direto e via transplacentária. A síndrome da rubéola congênita (SRC) ocorre quando o vírus infecta mulheres grávidas suscetíveis durante a gravidez.^{42,44}

Semelhante à febre do ZIKV, a gravidade dos sintomas está intimamente relacionada com as semanas de gestação. Quanto menor a idade gestacional no contágio, maior do risco de SRC, aborto espontâneo e morte fetal.^{25,44}

Os defeitos mais comuns na SRC são anomalias cardíacas, CIUR, microcefalia, perda da audição, baixo peso ao nascer, catarata congênita, retinopatia e cegueira, anomalias que podem ser comparadas às lesões pelo ZIKV. Alterações como displasias ósseas semelhantes às lesões pelo ZIKV também podem ocorrer.^{30,42,46,49}

Na infecção por rubéola, a lesão retiniana geralmente é difusa em comparação com a pigmentação focal observada na infecção congênita pelo ZIKV.³²

De acordo com a OPAS/OMS, o Brasil recebeu a certificação da eliminação da Rubéola em 05/12/2015, após cinco anos sem casos registrados.⁵⁰

1.1.5 Infecção congênita pelo Zika vírus e Citomegalovírus

CMV é um vírus da família *Herpesviridae*, a mesma dos vírus da varicela, herpes simples, herpes genital e do herpes zoster. A transmissão da infecção materna para o feto ocorre tanto na infecção primária como na reinfecção ou reativação da doença, estando estreitamente relacionado com a imunidade materna e estágio da gravidez.^{44,51} No entanto, o déficit neurológico fetal é mais comum após infecção primária e o risco de complicações fetais e neonatais é inversamente proporcional à idade gestacional no momento da infecção.^{42,44}

As infecções por CMV em adultos, crianças e lactentes saudáveis são normalmente assintomáticas e autolimitada, mas o vírus é muito perigoso e as vezes letal para o feto.⁵¹

A citomegalovirose congênita acarreta perda auditiva, coriorretinite, CIUR, hepatoesplenomegalia, déficit cognitivo, calcificações hepáticas, microcefalia, dilatação ventricular, atrofia cortical, calcificações intracranianas, presença de polimicrogiria, hipoplasia e alterações na substância branca.^{42,51,52}

O padrão de anomalias cerebrais na SCZ é altamente destrutivo e mimetiza as anomalias mais severas encontradas na infecção congênita pelo CMV, como microcefalia, ventriculomegalia, calcificações e anomalias de migração neuronal como lissencefalia, polimicrogiria e disgenesia do corpo caloso.⁶

Na infecção pelo ZIKV as calcificações intracranianas são tipicamente subcorticais e na infecção congênita pelo CMV, periventriculares. Tais calcificações são distróficas e, provavelmente, relacionadas à morte celular, seja por necrose, apoptose ou ambos.³⁰

Assim como os RN assintomáticos de mães que tiveram infecção pelo ZIKV na gestação, os bebês com infecção congênita assintomática pelo CMV devem ser monitorados prospectivamente para perda auditiva e atraso no desenvolvimento neurocognitivo.⁵¹

1.1.6 Infecção congênita pelo Zika vírus e Herpes Simples

Vírus Herpes *simplex* (HSV) tipos 1 e 2 pertencem à família *Herpesviridae*. É transmitido por contato direto de um indivíduo com lesões na pele ou mucosa ou excreção assintomática através da saliva (HSV-1) e pelo sêmen ou secreção vaginal (HSV-2).³⁰ A maioria das pessoas infectadas é assintomática.³⁰ No Brasil, a prevalência geral da infecção pelo HSV-1 é de 23%, sendo que 20,7% das mulheres apresentam apenas HSV-1 e 2,3% apresentam HSV-1 e HSV-2.⁵³

As infecções neonatais por HSV são incomuns, porém graves se a infecção primária ocorrer no primeiro trimestre da gestação ou se a infecção recorrente estiver ativa no momento do parto, quando o bebê fica possivelmente exposto ao vírus presente nas lesões no canal de parto.^{42,44}

A exposição neonatal ao HSV intraútero, periparto e pós-parto apresenta desde manifestações cutâneas, lesões neurológicas como calcificações, hidranencefalia ou microcefalia e até lesões oculares. O RN com doença do SNC apresenta sintomas de irritabilidade, letargia e desenvolve sequelas neurológicas graves, com atrasos na fala, motricidade e no cognitivo. A doença disseminada geralmente envolve os pulmões e/ou fígado do neonato, ocasiona sepse podendo evoluir com coagulopatia intravascular disseminada.^{42,54}

A infecção por HSV-2 pode permear a sensibilidade placentária ao ZIKV, aumentando a chance de violação da barreira placentária e conseqüentemente acometimento do feto, sugerindo que as pacientes com infecção por HSV-2 estão em maior risco para os efeitos teratogênicos induzidos pelo ZIKV.⁵³

Assim como na infecção neonatal pelo HSV, a infecção transplacentária pelo ZIKV pode ocasionar graves lesões neurológicas, desde microcefalia, calcificações cerebrais e hidranencefalia.³¹

1.1.7 Alterações da Síndrome Congênita do vírus Zika e Infecções Congênicas (STORCH)

O resumo das alterações ocasionadas pelo ZIKV, semelhantes às STORCH, está demonstrado no quadro 1, adaptado,^{23,26,30} a seguir:

Quadro 01- Achados comuns na SCZ e STORCH

Achados na SCZ	STORCH
Aborto, óbito fetal/neonatal. ^{14,21,27,28}	Sífilis, Rubéola. ^{24,25,27,40,44}
CIUR. ^{6,21,28}	Sífilis, Rubéola, CMV. ^{25,27,40}
Lesões ósseas e contratura congênita – artrogripose. ^{15,30,31}	Sífilis, Rubéola. ^{25,40,46}
Microcefalia. ^{15,21,28-30}	Sífilis, Toxoplasmose, CMV, HSV, Rubéola. ^{25,40,42}
Ventriculomegalia (leve, moderada e grave), Hidrocefalia, Hidranencefalia. ^{6,23,25,26}	Sífilis, Toxoplasmose, CMV, HSV. ^{25,40,42}
Calcificações. ^{6,15,21,28}	Toxoplasmose, CMV, HSV. ^{6,42,46}
Alterações na morfologia do crânio. ^{6,15,29,30}	CMV. ⁶
Sequelas neurológicas. ^{15,27}	Sífilis, CMV, Toxoplasmose, HSV, Rubéola. ^{25,40,42}
Lesões oculares. ^{15,21,28,29,32}	Sífilis, Toxoplasmose, CMV, HSV, Rubéola. ^{25,40,42}
Déficit auditivo. ^{21,28,29}	Rubéola, CMV. ^{30,42}
Exantema. ²	Sífilis, HSV, Rubéola. ^{25,40,42}

Abaixo os achados descritos nas STORCH ainda não descritos na SCZ, como demonstrado no quadro 2, adaptado,^{23,26,30} a seguir:

Quadro 02- Achados ainda não descritos na SCZ e descritos nas STORCH

Achados ainda não descritos na SCZ	STORCH
Doença cardíaca congênita.	Rubéola. ^{42,49}
Hepatoesplenomegalia.	Sífilis, Rubéola, HSV, Toxoplasmose, CMV. ^{25,40,42}
Ascite, Hidropisia.	Sífilis, Toxoplasmose, CMV. ^{40,42}
Distúrbios de coagulação.	Toxoplasmose, HSV, Sífilis. ^{25,40,42}
Anemia com hidropisia fetal.	Sífilis, CMV, Toxoplasmose. ^{40,42}

1.1.8 Transição Epidemiológica no Brasil e doenças emergentes

Entre as décadas de 60 e 80, o Brasil passou por um processo denominado transição demográfica marcado pela redução das taxas de natalidade, mortalidade infantil e de fecundidade como consequência da melhor assistência à saúde materno-infantil e planejamento familiar com o acesso a métodos contraceptivos garantidos pelo Estado. Também ocorreram melhorias das condições econômicas e sanitárias diminuindo os riscos de morte pelas doenças infecciosas e parasitárias.^{55,56}

A constituição do SUS e uma maior prioridade nas ações da atenção primária acarretaram aumento significativo da esperança de vida ao nascer e uma complexidade crescente às necessidades e programas de saúde que pudessem responder às demandas emergentes desse novo perfil epidemiológico da população. A transição epidemiológica foi caracterizada pela diminuição da mortalidade pelas doenças infecciosas, pelo crescimento das doenças crônicas degenerativas e distúrbios mentais, além do aumento das causas externas.^{55,57}

Ainda nos anos 80, o reconhecimento de uma nova doença infecciosa, a Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (SIDA/AIDS), despertou interesse da comunidade científica pelas doenças emergentes, de modo que as pesquisas sobre essas doenças se tornaram comparáveis àquelas em doenças crônicas degenerativas.⁵⁸

O aparecimento de novas doenças e agravos à saúde e a disseminação de doenças que anteriormente estavam controladas, derrubaram a ideia de uma

transição epidemiológica pensada simplesmente numa sucessão de fases decorrentes do processo de envelhecimento populacional.⁵⁹

Os mesmos determinantes que acreditava-se reduzir as doenças infecciosas, também atuaram na direção inversa, propiciando o surgimento e a disseminação de doenças emergentes e re-emergentes que se acumulam hoje às doenças crônicas degenerativas e a violência urbana como problema de saúde pública.⁵⁷ Além da interferência humana na modificação dos ecossistemas, o crescimento populacional urbano desordenado, o processo de globalização e as mudanças climáticas estão relacionados à emergência de doenças. Movimentos populacionais contemporâneos aumentam o risco de deslocamento de patógenos ainda não detectados em outras áreas, ou mesmo novos sorotipos ou cepas mais resistentes de um determinado microrganismo já conhecido no local, causando a emergência ou re-emergência de uma doença representando um potencial desafio para a Saúde Pública.³

O CDC define doenças emergentes como aquelas doenças infecciosas cuja incidência aumentou nas duas últimas décadas ou tendem a aumentar num futuro próximo com ameaça à saúde pública.⁶⁰ Burattini, trata o conceito de doenças emergentes e re-emergentes como moléstia infecciosa rara e exótica que denota ameaças à saúde pública.⁵⁸

A exposição a novos ou antigos agentes infecciosos, com consequências epidêmicas, decorrem da maneira negligente como nos relacionamos com o meio ambiente natural e ações básicas de saúde. Nesse contexto, a preocupação com a vigilância epidemiológica e sanitária e o reconhecimento precoce de casos suspeitos são essenciais para uma ação imediata e o controle de epidemias.^{46,52} Em relação ao ZIKV, as ações da vigilância epidemiológica

foram fundamentais para o monitoramento da evolução da epidemia, bem como para a melhor compreensão das manifestações do agravo e suas potenciais consequências, principalmente nas gestantes e seus bebês.⁶¹

O serviço de Vigilância Epidemiológica do IFF/Fiocruz desempenhou papel importante na investigação dos casos, contribuindo amplamente para a investigação precoce e o fornecimento de informações sobre a história natural da doença causada pelo ZIKV. A continuidade e agregação da vigilância epidemiológica com a vigilância entomológica foram e são de suma importância no encaminhamento de controle e prevenção de arboviroses emergentes.³

Para além das desigualdades sociais e da precariedade das políticas de saúde no Brasil, a epidemia de Zika ilustrou problemas mais abrangentes, referentes a vulnerabilidade e ao controle das doenças negligenciadas como a dengue e a chikungunya, estando diretamente relacionadas a condições inadequadas de habitação, precária infraestrutura sanitária e a melhor informação sobre prevenção de doenças.¹¹

Os determinantes sociais da saúde, como a pobreza, falta da educação pública e a marginalização social ou geográfica estão diretamente relacionados às doenças infecciosas transmitidas por mosquitos, uma vez que essas doenças não se distribuem igualmente em toda uma população. Tendem a ser endêmicas nas regiões mais pobres de infraestruturas básicas de saúde pública como tratamento e distribuição de água e saneamento, favorecendo os efeitos negativos das doenças sobre as populações já vulneráveis.^{11,62}

1.2 Métodos

1.2.1 Delineamento do Estudo

O presente estudo consistiu numa pesquisa transversal inserida numa coorte em andamento intitulada “Exposição vertical ao Zika vírus e suas consequências para o neurodesenvolvimento infantil” aprovada pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da Instituição, com o número CAEE 526756616000005269, cujo objetivo principal é “Investigar a história natural da doença pelo ZIKV e suas repercussões no neurodesenvolvimento da criança e as consequências sociais e culturais na vida de mulheres da gestação até o final do terceiro ano de vida de seus filhos. ”

1.2.2 Período do Estudo

O período de estudo foi de março de 2016 a maio de 2017. Cabe esclarecer que o período de início foi selecionado devido ao início da pesquisa de seguimento, da qual o presente estudo se originou. Em relação ao marco de término do estudo, o mesmo foi determinado pela declaração do MS, em maio de 2017, fim da situação da ESPIN, sendo observado concomitante a isto, uma queda no preenchimento das notificações da referida doença no cenário do estudo.

1.2.3 População do Estudo

A população de estudo foi composta por mulheres infectadas pelo ZIKV e seus RN, nascidos no IFF/Fiocruz.

1.2.4 Cenário do Estudo

Unidades do IFF/Fiocruz que realizam assistência à população de estudo.

1.2.5 Critérios de Inclusão

De acordo com as Orientações Integradas de Vigilância e Atenção à Saúde no âmbito da Emergência de Saúde Pública de Importância Nacional do Ministério da Saúde²³, adotou-se como critérios de inclusão RN cujas mães apresentaram confirmação laboratorial para ZIKV em qualquer espécime clínico e exame laboratorial positivo/reagente para pelo menos uma das STORCH e RN com exame positivo para ZIKV em qualquer espécime clínico, cuja mãe não tinha confirmação laboratorial para ZIKV, porém tinha exame laboratorial positivo/reagente para pelo menos uma das STORCH. Foram incluídas, ainda, mulheres que apresentavam sinais e sintomas característicos da infecção pelo HSV, sem confirmação laboratorial, e que tiveram diagnóstico clínico e tratamento antiviral instituído.

Para diagnóstico laboratorial do ZIKV, foi considerado resultado positivo/detectável do *Reverse Transcription Polymerase Chain Reaction* (RT-PCR) em qualquer espécime clínico da mãe ou do RN. Para fins de confirmação diagnóstica laboratorial das STORCH foram considerados o *Venereal Disease Research Laboratory* (VDRL) reagente para sífilis, a Imunoglobulina M (IgM) reagente e/ou o RT-PCR detectável para as demais infecções. Na infecção materna pelo Vírus Herpes Simples (HSV), quando a sorologia ou RT-PCR não foram colhidos ou ignorados, foram considerados a sintomatologia, o diagnóstico

clínico e terapia antimicrobiana instituída como critério de confirmação diagnóstica.

Em consonância com o MS, esse estudo adotou o acrônimo STORCH onde TO significa Toxoplasmose.^{23,26}

1.2.6 Definição de casos

Os RN expostos foram classificados conforme critérios do MS²³ em:

Caso confirmado de infecção congênita por STORCH +ZIKA: RN com resultado positivo para pelo menos uma das STORCH em amostra do RN ou da mãe (durante a gestação) **E** RT-PCR positivo para ZIKV em amostra do RN **E** dois ou mais sinais e sintomas clínicos relacionados à infecção pelo ZIKV (Anexo 01).

Caso provável de infecção congênita por STORCH+ZIKA: RN com resultado inconclusivo para Zika e RT-PCR positivo para ZIKV da mãe (durante a gestação) **E** resultado inconclusivo para pelo menos uma das STORCH em amostra do RN e resultado positivo da mãe (durante a gestação) **E** dois ou mais sinais e sintomas clínicos relacionados à infecção pelo ZIKV (Anexo 01).

1.2.7 Critérios de Exclusão

Os critérios de exclusão foram adotados para os RN cujas mães apresentaram diagnóstico laboratorial específico e conclusivo para Chikungunya e RN de mães que não tiveram exames coletados para pelo menos uma das STORCH. Ainda foram excluídas as mulheres que apresentaram VDRL reagente

(título 1:1) na gestação atual, porém tinham registro em prontuário de tratamento adequado para sífilis, sendo este resultado considerado cicatriz sorológica.

1.2.8 Fonte e Coleta de Dados

As variáveis analisadas foram obtidas de fontes de dados provenientes da coorte em andamento referenciada anteriormente e algumas informações faltantes foram acessadas através de prontuários dos pacientes, que foram disponibilizados pelo Serviço de Arquivo Médico do IFF/Fiocruz. Para a realização da coleta dos dados foi elaborado um instrumento contemplando as variáveis referentes ao perfil clínico epidemiológico dos casos (Apêndice 01). Os dados coletados foram inseridos e organizados num banco próprio criado no programa Epi INFO 7.0 e analisados posteriormente.

As variáveis referentes às mães foram: idade (em anos), raça/cor, escolaridade, situação conjugal, município de residência, número de gestações, idade gestacional (em semanas) no momento do parto, realização do pré-natal, número de consultas no pré-natal, local do pré-natal e tipo de parto (vaginal ou cesáreo). Informações adicionais do pré-natal incluíram laudos de exames de ultrassonografia (CIUR; artrogrípse; alterações do SNC entre elas: microcefalia, calcificações, lissencefalia, atrofia cerebral, ventriculomegalia, suturas calcificadas e outras), exames laboratoriais para STORCH e RT-PCR para ZIKV.

As variáveis referentes aos RN, expostos à coinfeção materna, foram: sexo, peso ao nascimento (em gramas), APGAR (no primeiro e quinto minutos), perímetro cefálico (PC) e comprimento (em centímetros), idade gestacional (em semanas), alterações do SNC (microcefalia, calcificações, lissencefalia, atrofia

cerebral, ventriculomegalia, suturas calcificadas e outras), artrogrípse, outras malformações, alterações auditivas e alterações oculares. Estas informações foram coletadas através dos resultados de exames de imagem (tomografia computadorizada e ultrassonografia transfontanela), teste de triagem auditiva neonatal, exame de fundo de olho, e exames laboratoriais para STORCH e RT-PCR para ZIKV, contidos nos prontuários.

1.2.9 Análise de Dados

A análise descritiva foi baseada em explorar a distribuição das frequências das variáveis. Foram construídas tabelas de contingência segundo extratos de variáveis de acordo com a distribuição dos eventos ou os adotados pela literatura.

Para a análise dos dados foi utilizado o pacote estatístico SPSS®.

As informações produzidas foram descritas através de tabelas e quadros, confrontadas com a literatura existente.

1.2.10 Questões Éticas

No que diz respeito às Considerações Éticas, este estudo acatou a Resolução nº 466 de 12 de dezembro de 2012, que trata de pesquisa em seres humanos. O estudo não teve implicações éticas/morais pois utilizou dados secundários e atendeu um dos objetivos específicos da pesquisa citada anteriormente, “descrever a existência de fatores de risco materno coassociados ao desenvolvimento de microcefalia”. Portanto, foi solicitado a dispensa de novo

Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE), considerando o TCLE (Anexo 2) da pesquisa principal.

Os riscos mínimos à população do estudo e ao serviço foram assumidos pela pesquisa onde o presente estudo se incluiu. Como benefício, identificou o perfil da população estudada em seus aspectos clínico-epidemiológicos, caracterizando a coinfeção materna por STORCH e Zika, fornecendo subsídios para o planejamento de ações de vigilância e assistência pertinentes ao binômio mãe-filho.

1.3 Referências

1. Rego S, Palácios M. Ética, saúde global e a infecção pelo vírus Zika: uma visão a partir do Brasil. *Rev Bioética* [Internet]. 2016 Dec;24(3):430–4. Available from: <http://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/es/BIBLIO-829683>
2. Zanluca C, De Melo VCA, Mosimann ALP, Dos Santos GIV, dos Santos CND, Luz K. First report of autochthonous transmission of Zika virus in Brazil. *Mem Inst Oswaldo Cruz*. 2015;110(4):569–72.
3. Lima-Camara TN. Emerging arboviruses and public health challenges in Brazil. *Rev Saude Publica* [Internet]. 2016;50(0):1–7. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-89102016000100602&lng=en&tlng=en
4. Luz KG, Santos GIV dos, Vieira R de M. Febre pelo vírus Zika. *Epidemiol e Serviços Saúde* [Internet]. 2015;24(4):785–8. Available from: http://www.iec.pa.gov.br/template_doi_ess.php?doi=10.5123/S1679-49742015000400021&scielo=S2237-96222015000400785
5. Centers for Disease Control and Prevention. Transmission & Risks [Internet]. Through mosquito bites. 2016 [cited 2017 Jul 17]. Available from: <https://www.cdc.gov/zika/transmission/index.html>
6. Vouga M, Baud D. Imaging of congenital Zika virus infection: the route to identification of prognostic factors. *Prenat Diagn* [Internet]. 2016 Sep;36(9):799–811. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/pd.4880>
7. Schuler-Faccini L, Ribeiro EM, Feitosa IML, Horovitz DDG, Cavalcanti DP, Pessoa A, et al. Possível associação entre a infecção pelo vírus zika e a microcefalia — Brasil, 2015. *Centers Dis Control Prev Morb Mortal Wkly Report*. 2016;65(3):59–62.
8. Brasil. Ministério da Saúde. Vírus Zika no Brasil: a resposta do SUS [recurso eletrônico] [Internet]. 1ª edição. 2017 [cited 2017 Jun 1]. Available from: http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/virus_zika_brasil_resposta_0Asus.pdf
9. Brasil. Ministério da Saúde. Boletim Epidemiológico. Monitoramento

- integrado de alterações no crescimento e desenvolvimento relacionadas à infecção pelo vírus Zika e outras etiologias infecciosas, até a Semana Epidemiológica 16/2017 [Internet]. Vol. 48. 2017. Available from: <http://combateaedes.saude.gov.br/images/sala-de-situacao/2017-Monitoramento-alteracoes-Zika-e-outras-etilogias-infecciosas-SE16.pdf>
10. Fiocruz. Notícias- IOC/Fiocruz identifica a presença de Zika vírus em dois casos de microcefalia [Internet]. 2016 [cited 2017 Apr 30]. Available from: <https://portal.fiocruz.br/pt-br/content/iocfiocruz-identifica-presenca-de-zika-virus-em-dois-casos-de-microcefalia>
 11. Nunes J, Pimenta DN. A Epidemia De Zika e os Limites Da Saúde Global. *Lua Nov Rev Cult e Política* [Internet]. 2016;(98):21–46. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0102-64452016000200021&lng=pt&nrm=iso&tlng=en
 12. Brasil. Ministério da Saúde. Protocolo de Vigilância e Resposta à Microcefalia Relacionada à Infecção pelo Vírus Zika. Versão 1.2 - 09/12/2015. 2015.
 13. 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* (Versão em Port [Internet]. 2016 May;92(3):230–40. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S225555361630012X>
 14. Brasil. Ministério da Saúde. Procedimentos a serem adotados para a vigilância da Febre do vírus Zika no Brasil [Internet]. 2015 [cited 2017 Apr 30]. Available from: <http://portalarquivos.saude.gov.br/images/pdf/2016/marco/07/Nota-Informativa-zika.pdf>
 15. Saad T, PennaeCosta AA, de Góes FV, de Freitas M, de Almeida JV, de Santa Ignêz LJ, et al. Neurological manifestations of congenital Zika virus infection. *Child's Nerv Syst* [Internet]. 2018 Jan 10;34(1):73–8. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s00381-017-3634-4>
 16. Centers for Disease Control and Prevention. Principais Mensagens - Doença Causada pelo Zika vírus [Internet]. 2017 [cited 2017 Jun 1]. p. 1–50. Available from: https://portugues.cdc.gov/img/cdc/PT_47885.pdf

17. Organização Pan-Americana da Saúde. OMS declara fim de Emergência de Saúde Pública Internacional. [Internet]. OMS declara fim de Emergência de Saúde Pública Internacional, mas diz que resposta ao zika e suas consequências deve continuar. 2016 [cited 2017 Jul 17]. Available from:
http://www.paho.org/bra/index.php?option=com_content&view=article&id=5297:oms-declara-fim-de-emergencia-de-saude-publica-internacional-mas-diz-que-resposta-ao-zika-e-suas-consequencias-deve-continuar&Itemid=812
18. Brasil. Ministério da Saúde. Vírus Zika no Brasil: a resposta do SUS [recurso eletrônico] [Internet]. Brasília - DF; 2017 [cited 2017 Apr 30]. Available from:
http://portalarquivos.saude.gov.br/images/pdf/2017/marco/28/af_zika_28mar17_isbn_web.pdf
19. Brasil. Ministério da Saúde. Ministério da Saúde declara fim da emergência nacional para Zika [Internet]. 2017 [cited 2017 Apr 30]. Available from: <http://www.brasil.gov.br/saude/2017/05/ministerio-da-saude-declara-fim-da-emergencia-nacional-para-zika>
20. Brasil. Ministério da Saúde. Ministério da Saúde declara fim da Emergência Nacional para Zika e Microcefalia [Internet]. 2017 [cited 2017 Jul 17]. Available from:
<http://portalsaude.saude.gov.br/index.php/cidadao/principal/agencia-saude/28347-ministerio-da-saude-declara-fim-da-emergencia-nacional-para-zika-e-microcefalia>
21. Coyne CB, Lazear HM. Zika virus — reigniting the TORCH. *Nat Rev Microbiol* [Internet]. 2016 Nov 30;14(11):707–15. Available from:
<http://www.nature.com/doifinder/10.1038/nrmicro.2016.125>
22. 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* [Internet]. 2016 Dec;16(12):1356–63. Available from:
<http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1473309916303188>

23. Brasil. Ministério da Saúde. Orientações integradas de vigilância e atenção à saúde no âmbito da Emergência de Saúde Pública de Importância Nacional [Internet]. Ministério da Saúde. Brasília - DF; 2016. Available from:
<http://portalarquivos.saude.gov.br/images/pdf/2016/dezembro/12/orientacoes-integradas-vigilancia-atencao.pdf>
24. Sampedro Martínez A, Aliaga Martínez L, Mazuelas Teatino P, Rodríguez-Granger J. Diagnóstico de infección congénita. *Enferm Infecc Microbiol Clin* [Internet]. 2011;29(SUPPL. 5):15–20. Available from:
[http://dx.doi.org/10.1016/S0213-005X\(11\)70039-8](http://dx.doi.org/10.1016/S0213-005X(11)70039-8)
25. Neu N, Duchon J, Zachariah P. TORCH Infections. *Clin Perinatol* [Internet]. 2015 Mar;42(1):77–103. Available from:
<http://dx.doi.org/10.1016/j.clp.2014.11.001>
26. Brasil. Ministério da Saúde. Orientações Integradas de Vigilância e Atenção à Saúde no âmbito da Emergência de Saúde Pública de Importância Nacional. [Internet]. Procedimentos para o monitoramento das alterações no crescimento e desenvolvimento a partir da gestação até a primeira infância, relacionadas à infecção pelo Zika vírus e outras etiologias infecciosas dentro da capacidade operacional do SUS. Brasília - DF; 2016. Available from:
<http://combateaedes.saude.gov.br/images/pdf/orientacoes-integradas-vigilancia-atencao.pdf>
27. Schwartz DA. The Origins and Emergence of Zika Virus, the Newest TORCH Infection: What's Old Is New Again. *Arch Pathol Lab Med* [Internet]. 2017 Jan;141(1):18–25. Available from:
<http://www.archivesofpathology.org/doi/10.5858/arpa.2016-0429-ED>
28. Vermillion MS, Lei J, Shabi Y, Baxter VK, Crilly NP, McLane M, et al. Intrauterine Zika virus infection of pregnant immunocompetent mice models transplacental transmission and adverse perinatal outcomes. *Nat Commun* [Internet]. 2017 Feb 21;8:14575. Available from:
<http://www.nature.com/doi/10.1038/ncomms14575>
29. Eickmann SH, Carvalho MDCG, Ramos RCF, Rocha MÂW, Linden V van der, Silva PFS da. Síndrome da infecção congênita pelo vírus Zika. *Cad*

- Saude Publica [Internet]. 2016;32(7). Available from:
http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0102-311X2016000700601&lng=pt&tlng=pt
30. Moore CA, Staples JE, Dobyys WB, Pessoa A, Ventura C V., Fonseca EB da, et al. Characterizing the Pattern of Anomalies in Congenital Zika Syndrome for Pediatric Clinicians. *JAMA Pediatr* [Internet]. 2017 Mar 1;171(3):288. Available from:
<http://archpedi.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/jamapediatrics.2016.3982>
 31. van der Linden V, Filho ELR, Lins OG, van der Linden A, Aragão M de FVV, Brainer-Lima AM, et al. Congenital Zika syndrome with arthrogryposis: retrospective case series study. *BMJ* [Internet]. 2016 Aug 9;i3899. Available from:
<http://www.bmj.com/lookup/doi/10.1136/bmj.i3899>
 32. Zin AA, Tsui I, Rossetto J, Vasconcelos Z, Adachi K, Valderramos S, et al. Screening Criteria for Ophthalmic Manifestations of Congenital Zika Virus Infection. *JAMA Pediatr* [Internet]. 2017 Sep 1;171(9):847. Available from:
<http://archpedi.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/jamapediatrics.2017.1474>
 33. Calvet G, Aguiar RS, Melo ASO, Sampaio SA, de Filippis I, Fabri A, et al. Detection and sequencing of Zika virus from amniotic fluid of fetuses with microcephaly in Brazil: a case study. *Lancet Infect Dis* [Internet]. 2016 Jun;16(6):653–60. Available from:
<http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1473309916000955>
 34. 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.
 35. Quicke KM, Bowen JR, Johnson EL, McDonald CE, Ma H, O'Neal JT, et al. Zika Virus Infects Human Placental Macrophages. *Cell Host Microbe* [Internet]. 2016 Jul;20(1):83–90. Available from:
<http://dx.doi.org/10.1016/j.chom.2016.05.015>
 36. Brasil. Ministério da Saúde. Protocolo de Vigilância e Resposta à

- Ocorrência de Microcefalia e/ou Alterações do Sistema Nervoso Central (SNC). Emergência de Saúde Pública de Importância Internacional - ESPII [Internet]. Versão 2; Brasil. Ministério da Saúde., editor. Brasília - DF; 2016 [cited 2017 Jun 1]. Available from:
<http://combateaedes.saude.gov.br/images/sala-de-situacao/Microcefalia-Protocolo-de-vigilancia-e-resposta-10mar2016-18h.pdf>
37. Relich RF, Loeffelholz M. Zika Virus: An Explosive Pandemic and a New TORCH Agent. *Clin Lab Med.* 2017;37(2):253–67.
 38. Brasil. Ministério da Saúde. Sífilis 2017 [Internet]. Vol. 48, Boletim Epidemiológico. Brasília - DF; 2017. Available from:
<http://www.aids.gov.br/pt-br/pub/2017/boletim-epidemiologico-de-sifilis-2017>
 39. Brasil. Ministério da Saúde. Sífilis 2016 [Internet]. Vol. 47, Boletim Epidemiológico. Brasília - DF; 2016. Available from:
http://portalarquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2016/outubro/31/2016_03_0_Sifilis-publicacao2.pdf
 40. Gomez GB, Kamb ML, Newman LM, Mark J, Broutet N, Hawkes SJ. Untreated maternal syphilis and adverse outcomes of pregnancy: a systematic review and meta-analysis. *Bull World Health Organ.* 2013;91(3):217–26.
 41. Kamb ML, Newman LM, Riley PL, Mark J, Hawkes SJ, Malik T, et al. A road map for the global elimination of congenital syphilis. *Obstet Gynecol Int* [Internet]. 2010;2010(September):1–6. Available from:
<http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=2913802&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
 42. Cofre F, Delpiano L, Labraña Y, Reyes A, Sandoval A, Izquierdo G. Síndrome de TORCH: enfoque racional del diagnóstico y tratamiento pre y post natal. Recomendaciones del Comité Consultivo de Infecciones Neonatales Sociedad Chilena de Infectología, 2016. *Rev Chil infectología* [Internet]. 2016 Apr;33(2):191–216. Available from:
http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0716-10182016000200010
 43. Cooper JM, Michelow IC, Wozniak PS, Sánchez PJ. In time: the

- persistence of congenital syphilis in Brazil – More progress needed! *Rev Paul Pediatr* (English Ed [Internet]. 2016 Sep;34(3):251–3. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.rppede.2016.06.004>
44. Rasti S, Ghasemi FS, Abdoli A, Piroozmand A, Mousavi SGA, Fakhrie-Kashan Z. ToRCH “co-infections” are associated with increased risk of abortion in pregnant women. *Congenit Anom (Kyoto)*. 2016;56(2):73–8.
 45. Bahia-Oliveira LMG, Liborio-Neto AO, Dudus MM. Microcefalia por toxoplasmose congênita em tempos de epidemia por Zika vírus no Brasil. *Sci Med (Porto Alegre)* [Internet]. 2018 Feb 27;28(2):29527. Available from: <http://revistaseletronicas.pucrs.br/ojs/index.php/scientiamedica/article/view/29527>
 46. Chan JFW, Choi GKY, Yip CCY, Cheng VCC, Yuen KY. Zika fever and congenital Zika syndrome: An unexpected emerging arboviral disease. *J Infect* [Internet]. 2016;72(5):507–24. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jinf.2016.02.011>
 47. Ventura C V., Maia M, Travassos SB, Martins TT, Patriota F, Nunes ME, et al. Risk Factors Associated With the Ophthalmoscopic Findings Identified in Infants With Presumed Zika Virus Congenital Infection. *JAMA Ophthalmol* [Internet]. 2016;134(8):912. Available from: <http://archophth.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/jamaophthalmol.2016.1784>
 48. Ventura C V., Maia M, Ventura B V., Van Der Linden V, Araújo EB, Ramos RC, et al. Ophthalmological findings in infants with microcephaly and presumable intra-uterus Zika virus infection. *Arq Bras Oftalmol*. 2016;79(1):1–3.
 49. Löwy I. Epidemia de zika remete à rubéola e à discussão sobre aborto como ato médico. *História, Ciências, Saúde – Manguinhos Fiocruz* [Internet]. 2017;4. Available from: <http://www.revistahcsm.coc.fiocruz.br/epidemia-de-zika-remete-a-rubeola-e-a-discussao-sobre-aborto-como-ato-medico/>
 50. Brasil. Ministério da Saúde. Brasil recebe certificado de eliminação da Rubéola em território nacional. [Internet]. Brasília - DF; 2015 [cited 2019

- Jan 10]. Available from:
<http://portalsaude.saude.gov.br/index.php/cidadao/principal/agencia-saude/21071-brasil-recebe-certificado-de-eliminacao-da-rubeola-em-territorio-nacional>
51. James SH, Kimberlin DW. Advances in the prevention and treatment of congenital cytomegalovirus infection. *Curr Opin Pediatr* [Internet]. 2016 Feb;28(1):81–5. Available from:
<http://content.wkhealth.com/linkback/openurl?sid=WKPTLP:landingpage&an=00008480-201602000-00014>
 52. Butler D. Zika raises profile of more common birth-defect virus. *Nature* [Internet]. 2016 Jul 5;535(7610):17–17. Available from:
<http://www.nature.com/doi/10.1038/535017a>
 53. Aldo P, You Y, Szigeti K, Horvath TL, Lindenbach B, Mor G. HSV-2 enhances ZIKV infection of the placenta and induces apoptosis in first-trimester trophoblast cells. *Am J Reprod Immunol*. 2016;76(5):348–57.
 54. Harris JB, Holmes AP. Neonatal Herpes Simplex Viral Infections and Acyclovir: An Update. *J Pediatr Pharmacol Ther* [Internet]. 2017;22(2):88–93. Available from:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28469532>
<http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=PMC5410863>
 55. Mendes A da CG, Sá DA de, Miranda GMD, Lyra TM, Tavares RAW. Assistência pública de saúde no contexto da transição demográfica brasileira: exigências atuais e futuras. *Cad Saude Publica* [Internet]. 2012;28(5):955–64. Available from:
http://www.scielo.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0102-311X2012000500014&lng=pt&nrm=iso&tlng=pt
 56. Pereira, Rafael Alves; Souza, Rosani Aparecida Alves; Vale J de S. O processo de transição epidemiológica no Brasil: uma revisão de literatura. *Rev Científica da Fac Educ e Meio Ambient*. 2015;6(1):99–108.
 57. Paz FAZ, Bercini MA. Doenças Emergentes e Reemergentes no Contexto da Saúde Pública - Boletim da Saúde Doenças Emergentes e Reemergentes no Contexto da Saúde Pública. *Bol da Saúde*. 2009;23(1):1–3.

58. Burattini MN. Doenças infecciosas no Século XXI. Acta Paul Enferm [Internet]. 2016 Apr [cited 2017 Aug 16];29(2):III–VI. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0103-21002016000200001&lng=pt&tlng=pt
59. Barata R de CB. O desafio das doenças emergentes e a revalorização da epidemiologia descritiva. J Public Health (Bangkok). 1999;31(5):531–7.
60. Centers for Disease Control. Addressing Emerging Infectious Disease Threats: A Prevention Strategy for the United States [Internet]. Atlanta, Georgia; 1994. Available from: <https://www.cdc.gov/mmwr/pdf/rr/rr4305.pdf>
61. Garcia LP, Duarte E, Garcia LP, Duarte E. Evidências da vigilância epidemiológica para o avanço do conhecimento sobre a epidemia do vírus Zika. Epidemiol e Serviços Saúde [Internet]. 2016 Oct;25(4):679–81. Available from: <http://scielo.iec.pa.gov.br/pdf/ess/v25n4/2237-9622-ess-25-04-00679.pdf>
62. Programa das Nações Unidas para o Desenvolvimento (PNUD). UMA AVALIAÇÃO DO IMPACTO SOCIOECONÔMICO DO VÍRUS ZIKA NA AMÉRICA LATINA E CARIBE : Brasil , Colômbia e Suriname como estudos de caso. [Internet]. Nova York; 2017. Available from: www.br.undp.org/content/.../UNDP-RBLAC-Zika-07-20-2017-Portuguese-WEB.pdf?...

Capítulo 2- Artigo

Infecções congênitas em recém-nascidos de mulheres infectadas pelo Zika Vírus: uma série de casos

Resumo

Objetivos: identificar a ocorrência de STORCH em recém-nascidos (RN) de mulheres infectadas pelo ZIKV; descrever o perfil sócio demográfico e obstétrico das mulheres infectadas pelo ZIKV e descrever o perfil clínico epidemiológico dos RN das mulheres tiveram coinfeção por STORCH. **Métodos:** estudo transversal, inserido numa pesquisa de coorte. Os casos foram definidos com base na classificação do Ministério da Saúde e foram classificados como confirmados e prováveis para infecção congênita por STORCH+ZIKA. **Resultados:** Foram incluídas 70 mulheres infectadas pelo ZIKV e 74 RN, nascidos no IFF/FIOCRUZ. Doze (17%) mulheres tiveram coinfeção e quatorze (19%) RN foram expostos. Seis RN foram classificados como casos prováveis e confirmados de coinfeção por STORCH + Zika e oito RN não se enquadram na classificação proposta. **Conclusão:** os dados apresentados sobre RN infectados pelo ZIKV são únicos porque descrevem que lesões patognomônicas das STORCH podem ser identificadas, mesmo aquelas que se expressam com pouca repercussão clínica.

Palavras-Chave: Infecção pelo Zika vírus; Coinfeção; Congênito, Vigilância epidemiológica.

Congenital infections in newborns of women infected with the Zika Virus, a series of cases

Abstract

Objectives: to identify the occurrence of STORCH in newborns (NB) of women infected with ZIKV; to describe the sociodemographic and obstetric profile of women infected with ZIKV and to describe the clinical epidemiological profile of the newborns of the women who had coinfection with STORCH. **Methods:** a cross-sectional study, inserted in a cohort study. Cases were defined based on the classification of the Ministry of Health of Brazil and were classified as confirmed and probable for congenital infection by STORCH + ZIKA. **Results:** 70 women infected with ZIKV and 74 NB borned in IFF/Fiocruz were included. Twelve (17%) women had coinfection and 14 NB (19%) were exposed. Four NB were classified as confirmed and two as probable cases of coinfection by STORCH + Zika and eight NBs did not fit the proposed classification. **Conclusion:** These data presented on infants infected by ZIKV are unique because they describe that STORCH pathognomonic lesions can be identified, even those that express themselves with little clinical repercussion.

Key words: Zika virus infection; Coinfection; Congenital, Epidemiological Surveillance.

Infecciones congénitas en recién nacidos de mujeres infectadas por Zika Virus, una serie de casos.

Resumen

Objetivos: identificar la ocurrencia de STORCH en recién nacidos (RN) de mujeres infectadas por el ZIKV; describir el perfil socio demográfico y obstétrico de las mujeres infectadas por el ZIKV y describir el perfil clínico epidemiológico de los RN de las mujeres que tuvieron coinfección por STORCH. **Métodos:** estudio transversal, insertado en una encuesta de cohorte. Los casos fueron definidos con base en la clasificación del Ministerio de Salud del Brazil y fueron clasificados como confirmados y probables para infección congénita por STORCH + ZIKA. **Resultados:** Se incluyeron a 70 mujeres infectadas por ZIKV y 74 RN, nacidos en el IFF/Fiocruz. Doce (17%) mujeres tuvieron coinfección y catorce (19%) RN fueron expuestos. Cuatro RN se clasificaron como casos confirmados y dos como casos probables de coinfección por STORCH + Zika y ocho RN no se encuadran en la clasificación propuesta. **Conclusión:** los datos presentados sobre RN infectados por el ZIKV son únicos porque describen qué lesiones patognomónicas de las STORCH pueden ser identificadas, incluso aquellas que se expresan con poca repercusión clínica.

Palabras clave: Infección por el Zika virus; coinfección; Congénito, Vigilancia epidemiológica.

Introdução

A infecção congênita pelo Zika vírus (ZIKV) pode causar microcefalia e outras anomalias do sistema nervoso central (SNC), distúrbios oculares, déficits auditivos, deformidades ósseas incluindo artrogripose, restrição do crescimento fetal, aborto espontâneo e óbito fetal. Estes distúrbios foram denominados “Síndrome Congênita do vírus Zika” (SCZ).¹⁻³

Os distúrbios da SCZ são similares àqueles de outras infecções congênitas causadas por patógenos “STORCH”. Considerando a emergência do ZIKV e sua similaridade aos patógenos STORCH quanto ao modo de transmissão vertical e seu poder teratogênico, pode ser apropriado incluir o ZIKV no acrônimo, e usar “STORCHZ” como abreviatura.¹⁻⁶

O Ministério da Saúde (MS) enfatiza que as infecções pelos agentes STORCH na gestação devem ser objeto constante de vigilância e cuidado, destacando que todos casos em que forem confirmados para ZIKV e qualquer STORCH, serão considerados como coinfeção por STORCH + Zika.⁵ Esta informação é importante para avaliação e monitoramento da relação do vírus Zika com outros agentes infecciosos, visando o aprofundamento da investigação dessa patogênese e seu padrão epidemiológico.⁵

A emergência do ZIKV com suas manifestações semelhantes às infecções congênitas pelos patógenos STORCH, e a carência de literatura específica sobre a coinfeção do ZIKV e outras infecções congênitas são justificativas robustas para realização do estudo. Em virtude da alta prevalência desses agravos no contexto epidemiológico brasileiro, destacando-se o preocupante aumento dos casos de sífilis em gestante nos últimos anos,

encontramos, em nosso meio, um cenário de acúmulo dos efeitos das infecções perinatais. Além disto, ressalta-se a importância de discutir a coinfeção com as STORCH, uma vez que as mesmas são tratadas na literatura como critério de exclusão ou diagnóstico diferencial para a identificação da SCZ, o que gera uma descrição limitada da ocorrência da coinfeção e do padrão clínico-epidemiológico da população acometida.

Os objetivos do estudo foram identificar a ocorrência de STORCH em recém-nascidos (RN) de mulheres infectadas pelo ZIKV, descrever o perfil sócio demográfico e obstétrico das mulheres infectadas pelo ZIKV e descrever o perfil clínico epidemiológico dos RN de mulheres infectadas pelo ZIKV e que tiveram coinfeção por STORCH.

Métodos

Trata-se de um estudo transversal, descritivo, inserido numa coorte, em andamento, intitulada “Exposição vertical ao Zika vírus e suas consequências para o neurodesenvolvimento infantil” tendo sido aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Instituição. O período do estudo foi de março de 2016, coincidindo com a data de início da pesquisa de seguimento principal, a maio de 2017, quando o MS declarou o fim da situação de Emergência em Saúde Pública de Importância Nacional (ESPIN), sendo observado concomitante a isto, uma queda no preenchimento das notificações da referida doença no cenário do estudo.

A população de estudo foi composta por mulheres infectadas pelo ZIKV e seus RN, nascidos no Instituto Nacional de Saúde da Mulher, da Criança e do

Adolescente Fernandes Figueira da Fundação Oswaldo Cruz (IFF/Fiocruz). Os cenários do estudo foram as Unidades do Instituto que realizam assistência à população de estudo. Os critérios de inclusão foram elencados em acordo com Orientações Integradas de Vigilância e Atenção à Saúde no âmbito da Emergência de Saúde Pública de Importância Nacional do MS.⁵

Adotou-se como critérios de inclusão RN, cujas mães apresentaram confirmação laboratorial para ZIKV, em qualquer espécime clínico e exame laboratorial positivo/reagente para pelo menos uma das STORCH e RN com exame positivo para ZIKV em qualquer espécime clínico, cuja mãe não tinha confirmação laboratorial para ZIKV, porém tinha exame laboratorial positivo/reagente para pelo menos uma das STORCH. Foram incluídas, ainda, mulheres que apresentavam sinais e sintomas característicos da infecção pelo HSV, sem confirmação laboratorial, e que tiveram diagnóstico clínico e tratamento antiviral instituído. Para diagnóstico laboratorial do ZIKV, foi considerado resultado positivo/detectável do *Reverse Transcription Polymerase Chain Reaction* (RT-PCR) em qualquer espécime clínico da mãe ou do RN. Para fins de confirmação diagnóstica laboratorial das STORCH foram considerados o *Venereal Disease Research Laboratory* (VDRL) reagente para sífilis, a Imunoglobulina M (IgM) reagente e/ou o RT-PCR detectável para as demais infecções. Na infecção materna pelo Vírus Herpes Simples (HSV), quando a sorologia ou RT-PCR não foram colhidos ou ignorados, foram considerados a sintomatologia, o diagnóstico clínico e terapia antimicrobiana instituída como critério de confirmação diagnóstica. Em consonância com o MS, esse estudo adotou o acrônimo STORCH onde TO significa Toxoplasmose.⁵

Os RN expostos foram classificados conforme critérios do MS,⁵ em:

Caso confirmado de infecção congênita por STORCH+ZIKA: RN com resultado positivo para pelo menos uma das STORCH em amostra do RN ou da mãe (durante a gestação) E RT-PCR positivo/detectável para ZIKV em amostra do RN E dois ou mais sinais e sintomas clínicos relacionados à infecção pelo ZIKV.

Caso provável de infecção congênita por STORCH+ZIKA: RN com resultado inconclusivo para Zika e RT-PCR positivo/detectável para ZIKV da mãe (durante a gestação) E resultado inconclusivo para pelo menos uma das STORCH em amostra do RN e resultado positivo da mãe (durante a gestação) E dois ou mais sinais e sintomas clínicos relacionados à infecção pelo ZIKV.

Os critérios de exclusão foram adotados para os RN cujas mães apresentaram diagnóstico laboratorial específico e conclusivo para Chikungunya e RN de mães que não tiveram exames coletados para pelo menos uma das STORCH. Ainda foram excluídas as mulheres apresentaram VDRL reagente (título 1:1) na gestação atual, porém tinham registro em prontuário de tratamento adequado para sífilis, sendo este resultado considerado cicatriz sorológica.

As variáveis analisadas foram obtidas de fontes de dados provenientes da coorte em andamento referenciada anteriormente e algumas informações faltantes foram coletadas dos prontuários e registradas em formulário semiestruturado, baseado no Registro de Eventos de Saúde Pública (RESP), contemplando as variáveis referentes ao perfil clínico epidemiológico da mãe e do bebê. Foram incluídas as seguintes variáveis:

a) sociodemográficas, obstétricas e clínico-laboratorial das mães: idade (em anos), raça/cor, escolaridade, situação conjugal, município de residência, idade gestacional (em semanas) no momento do parto, realização do pré-natal e

número de consultas no pré-natal, local do pré-natal, tipo de parto (vaginal ou cesáreo) presença de exantema na gravidez; laudos de exames de ultrassonografia fetal (USG fetal) (presença ou ausência de: CIUR; artrogripose; microcefalia, calcificações, lissencefalia, atrofia cerebral, ventriculomegalia, suturas calcificadas e outras alterações), exames laboratoriais para STORCH e RT-PCR para ZIKV.

b) antropométricas e clínico-laboratorial dos RN expostos à coinfeção materna: sexo (masculino e feminino), idade gestacional (em semanas), Apgar (primeiro e quinto minutos), peso ao nascimento (em gramas), perímetro cefálico (PC) e comprimento ao nascer (em centímetros). Sinais clínicos detectados nos RN por meio de exames de imagem (tomografia computadorizada [TC] e ultrassonografia transfontanela [USG-TF]): microcefalia, calcificações, lissencefalia, atrofia cerebral, ventriculomegalia, suturas calcificadas e outras alterações, artrogripose (presença ou ausência). Alterações auditivas e alterações oculares (presença ou ausência) por meio do teste de triagem auditiva neonatal e exame de fundo de olho. Exames laboratoriais para STORCH e RT-PCR para ZIKV.

A análise descritiva buscou explorar a distribuição das frequências das variáveis através de tabelas e quadros. No que diz respeito às Considerações Éticas, o estudo acatou a Resolução nº 466 de 12 de dezembro de 2012, que trata de pesquisa com seres humanos, e atendeu um dos objetivos específicos da pesquisa que o estudo está inserido: “descrever a existência de fatores de risco materno coassociados ao desenvolvimento de microcefalia”.

Resultados

Da coorte de Zika do IFF/Fiocruz, 138 pariram no IFF e 70 foram infectadas pelo ZIKV. Doze (17%) mulheres tiveram coinfeção pelo ZIKV e STORCH. No grupo de mulheres Zika positiva, a maioria apresentou exantema na gestação no 1º trimestre, média de idade 27 anos, raça/cor branca, solteira e com ensino médio completo. Todas eram residentes do Estado do Rio de Janeiro, principalmente da Capital e Grande Rio (39 e 27 respectivamente). Em relação ao histórico gestacional, a maioria era primípara, gravidez única, iniciou o pré-natal no 1º trimestre, fez pré-natal no IFF (média de 7 consultas) e parto cesáreo. Foram 74 nascidos vivos, sendo que 04 mulheres tiveram gravidez dupla (dados não apresentados em tabela).

O Quadro 01 apresenta a distribuição das STORCH no grupo de mulheres infectadas pelo ZikaV e observa-se que todas foram testadas para pelo menos uma das STORCH. Todas as gestantes foram testadas para sífilis. Merece destaque a proporção de não testados/ignorados: toxoplasmose (21,4%), citomegalovírus (75,7%) e HSV (82,9%). Doze (17%) mulheres apresentaram coinfeção pelo ZIKV e STORCH: 05 foram positivas para sífilis, 02 para toxoplasmose, 02 para citomegalovírus (CMV) e 04 mulheres foram positivas para HSV. Importante destacar que uma mulher foi positiva tanto para CMV quanto para HSV. Portanto, nasceram 14 (19%) crianças expostas para STORCH e Zika.

Dentre as mulheres coinfectadas (tabela 01), 58% apresentaram exantema na gestação, sendo que a maioria ocorreu no 2º trimestre. Mulheres

brancas, casadas e com ensino médio foram predominantes. A média de idade foi 25 anos. Quanto ao local de moradia, 50% eram residentes do município do Rio de Janeiro. No que tange o histórico gestacional, 67% (n=8) eram primíparas e a maioria teve gravidez única e parto cesáreo. A maioria iniciou o pré-natal no 1º trimestre e fez seu acompanhamento também em outra unidade de saúde (pré-natal misto). A média de consultas no pré-natal foi 6 (variando de 2 a 13). Ao se analisar os acometimentos nos RN, observou-se que 04 mulheres (28,6%) tiveram filhos com microcefalia e outras alterações do SNC, 03 (21,4%) mulheres tiveram filhos com alterações do SNC sem microcefalia, uma (7,1%) mulher teve filho com microcefalia sem alterações do SNC e seis (42,9%) tiveram filhos sem alterações congênicas.

Um total de 14 RN foram expostos à STORCH e Zika (tabela 02). A maioria era do sexo feminino (57,1%). A idade gestacional média foi de 38 (+/-4) semanas. A maioria apresentou índice Apgar maior que 7 no primeiro e quinto minutos de vida. Houve 03 RN com valor discrepante, <7, no primeiro minuto de vida (02 gemelares pré-termos e 01 RN que faleceu nas primeiras horas de vida). A mediana de peso foi 2.900g e apenas 03 RN apresentaram baixo peso ao nascer (<2500g). A mediana da estatura foi 49 cm e do PC foi 33,5 cm, levando-se em consideração que apenas 5 RN tinham microcefalia. Seis (42,9%) RN tiveram RT-PCR detectável para ZIKV. A maioria não apresentou alterações oculares e nenhum RN apresentou alterações auditivas até o momento do estudo. Os RN, com alterações do SNC, necessitaram de assistência na Unidade de Cuidados Intensivos Neonatal. O RN que faleceu nas primeiras horas de vida não realizou exame de fundo de olho (FO) e nem teste da triagem auditiva neonatal.

Os 14 RN expostos foram agrupados com base nas alterações apresentadas intraútero e ao nascimento e quanto à classificação de exposição às STORCH + Zika (Quadro 02), segundo critérios do MS,⁵ detalhado na metodologia.

O Quadro 03, adaptado, de Brasil, 2016⁵ e Moore *et al.*, 2017,⁷ apresenta as alterações e os achados clínicos nos RN classificados como caso confirmado e caso provável de coinfeção por STORCH +Zika.

Para melhor compreensão dos casos, seguiu-se a descrição detalhada dos mesmos.

Casos confirmados de coinfeção por STORCH +Zika (n=4):

- 1 RN coinfectado por sífilis + Zika - microcefalia, ventriculomegalia, calcificações corticais e subcorticais esparsas, agenesia de vérmis cerebelar, mega cisterna magna, dilatação da fossa posterior, fechamento de fontanela anterior, deformidade dos ossos do crânio e face, desproporção craniofacial, hipertonia, espasticidade, déficit neuropsicomotor, irritabilidade, hiperexcitabilidade, crise convulsiva, icterícia e hidropisia; RT-PCR detectável.
- 1 RN coinfectado por sífilis + Zika - macrocefalia, hidrocefalia, ventriculomegalia, calcificações corticais difusas, mega cisterna magna, atrofia cerebral, hipoplasia cerebelar, deformidades dos ossos do crânio e face associada à braquicefalia, CIUR, artrogripose, hipotonia, icterícia e hidropisia (não realizou FO e teste de triagem auditiva neonatal); RT-PCR detectável. Óbito neonatal precoce.
- 1 RN coinfectado por CMV + Zika - microcefalia, calcificações (periventriculares), ventriculomegalia, mega cisterna magna, agenesia de corpo caloso, córtex afilado, síndrome piramidal, irritabilidade, déficit neuropsicomotor,

crise convulsiva e alterações oculares (atrofia coriorretiniana pigmentar e moteado pigmentar macular), RT-PCR detectável; e

- 1 RN coinfestado por CMV+ HSV +Zika (tripla coinfecção) - microcefalia, calcificações (periventriculares e corticais), ventriculomegalia severa, atrofia cerebelar, lisencefalia, desproporção craniofacial associada à micrognatismo, irritabilidade, déficit neuropsicomotor, hipotonia, espasmos e múltiplas alterações oculares (atrofia coriorretiniana pigmentar, disco óptico pálido e reduzido, microcórnea e hipoplasia macular), RT-PCR detectável.

Casos prováveis de coinfecção por STORCH +Zika (n=2):

- 1 RN com provável coinfecção por toxoplasmose + Zika - microcefalia isolada, irritabilidade e hiperexcitabilidade, RT-PCR não detectável;

- 1 RN com provável coinfecção por sífilis + Zika - microcefalia, calcificações, ventriculomegalia, suturas cavalgadas, deformidades dos ossos do crânio e face, redundância de couro cabeludo, crise convulsiva, déficit neuropsicomotor, irritabilidade, hidropisia, icterícia, distúrbios de coagulação, sangramento digestivo, disfagia e alterações oculares (atrofia coriorretiniana pigmentar bilateral e coloboma de nervo óptico), RT-PCR não detectável.

Oito RN não se enquadraram, ao nascimento, na classificação de caso baseado nas categorias propostas pelo MS.⁵

Dois RN tiveram alterações do SNC sem microcefalia: um portador de síndrome de Arnold Chiari tipo II, com lesão ocular compatível com Lues, RT-PCR indetectável para ZIKV e sem outros sinais e sintomas clínicos específicos da infecção pelo ZIKV, ao nascimento e até o período do estudo, sendo classificado como exposto à sífilis + Zika. Outro RN apresentou calcificações difusas, evidenciadas na USG fetal e TC, foi assintomático ao nascimento e no

período neonatal precoce, teve RT-PCR detectável para ZIKV, também foi classificado como exposto à sífilis + Zika.

E seis RN que não apresentaram alterações do SNC intraútero, ao nascimento e no período neonatal precoce, nem sinais e sintomas clínicos de comprometimento do SNC, relacionados à infecção congênita pelo ZIKV, foram classificados como assintomáticos. Destes, 1 RN foi exposto à sífilis + Zika e com RT-PCR indetectável, outro RN exposto à toxoplasmose + Zika com RT-PCR indetectável e 4 RN expostos à HSV + Zika, sendo que apenas um teve RT-PCR detectável para Zika.

Discussão

Diante de uma doença emergente, com sérias repercussões na gravidez, sendo as STORCH diagnóstico diferencial para SCZ, o rastreio inadequado destas infecções mostrou-se evidente mediante a proporção de não testados/ignorados observados no presente estudo. O protocolo do MS orienta realizar investigação das STORCH na primeira consulta pré-natal, independentemente da idade gestacional, visando conhecer o status sorológico da mãe e reduzir o risco de transmissão vertical.⁸ Durante a epidemia de Zika, o MS, admitiu a possibilidade de situações adversas onde não seria possível realizar a investigação etiológica das STORCH, atestando uma das limitações deste estudo.⁵ De Oliveira, *et al.*, utilizando dados secundários do MS, descreveram uma média nacional de coinfeção de STORCH-ZIKA de 5,4% e destacaram a dificuldade na detecção e identificação dos agentes STORCH nos casos notificados.⁹

Em relação a rubéola congênita, desde 2013 o MS não recomenda realizar a pesquisa sorológica de IgM na rotina pré-natal, devido a não circulação do vírus no país desde 2010 e o elevado número de exames falso positivos.¹⁰ Logo, a alta porcentagem de não testados/ignorados deste agravo não mereceu destaque dentre os resultados apresentados.

No contexto da emergência de um novo agravo sanitário, a epidemia de Zika somou-se à sérios problemas no âmbito da saúde pública, como a reemergência da sífilis nos últimos cinco anos.^{11,12} Comprovando o atual cenário epidemiológico do aumento de casos de sífilis, a referida moléstia foi quem mais se destacou dentre as mulheres infectadas pelo ZIKV.

A maioria das gestantes apresentou exantema no segundo trimestre de gestação e residiam na Região Metropolitana do Rio de Janeiro, corroborando com os resultados do estudo de Brasil, *et al*.¹³ Com exceção da raça/cor branca, a faixa etária predominante de 20 a 34 anos, estado civil casada e grau de escolaridade ensino médio foram semelhantes aos resultados descritos em outros estudos sobre o ZIKV entre gestantes.¹³⁻¹⁵

Doenças infectocontagiosas na gestação classificam o pré-natal como de alto risco materno-fetal.⁸ Apesar da maioria das mulheres ter iniciado o pré-natal no 1º trimestre e realizado acompanhamento misto, em Unidade de Referência à assistência materno-infantil, a média de 6 consultas encontrada aponta para inadequação deste pré-natal. O MS recomenda, no mínimo 6 consultas no pré-natal de baixo risco. Entretanto, no intuito da vigilância máxima ao bem-estar da mãe e do conceito, uma atenção especial deve ser dispensada às grávidas com maiores riscos.^{16,17}

Mulheres infectadas pelo ZIKV têm dez vezes mais chances de serem submetidas ao parto cesáreo devido aos distúrbios fetais, justificando o resultado do presente estudo.¹³ As gestantes coinfetadas não relataram outras causas de microcefalia, como o uso de drogas, consumo de álcool e fumo.

A maioria das mulheres foi tratada para STORCH conforme protocolo do MS, bem como seus RN que tiveram critérios sorológicos e/ou clínico-epidemiológico.⁸

Considerando as características dos RN expostos, as medianas de peso (2900g), comprimento (49cm) e PC (33,5cm) apresentaram-se acima das medianas descritas no estudo de Recife, que detalhou os primeiros casos notificados sugestivos de infecção pelo ZIKV.¹⁵

Houve discreta diferença na proporção de RN em relação ao sexo. E o índice de *Apgar*, evidenciou boa vitalidade ao nascer. Estes resultados corroboram com o estudo de Vargas, *et al*.¹⁵

Um RN foi a óbito com menos de 24h de vida, possivelmente em decorrência da gravidade do acometimento da coinfeção por sífilis + Zika. A literatura tem mostrado que as infecções congênicas são importantes causas de mortalidade fetal e neonatal.^{1,2}

Os seis RN classificados como casos confirmados e prováveis de infecção congênita por STORCH + Zika tiveram padrão anormal de neuroimagem e diversos achados clínicos lesivos ao nascimento e no período neonatal precoce que são amplamente descritos na literatura como sequelas das infecções congênicas por STORCHZ.^{1-3,5,7,13,18,19}

Dos seis casos, prováveis e confirmados para infecção congênita por STORCH + Zika, em cinco deles, mesmo com a predominância parcial do

fenótipo da SCZ, foi possível evidenciar lesões características das STORCH, sugerindo que a coinfeção pode se manifestar com sinais e sintomas distintos de cada doença.^{7,19-21}

Os dois RN coinfectados por CMV + Zika apresentaram múltiplas lesões cerebrais e oculares, comuns às duas patologias, além de desenvolvimento neuromotor gravemente alterado, visto que o ZIKV mimetiza o padrão de anormalidades ocasionadas pelo CMV.^{3,7,18,20} Porém, lesões peculiares da infecção pelo ZIKV e pelo CMV também foram evidenciadas como cicatrizes coriorretinianas atróficas, colobamatosas e pigmentares, características da infecção pelo ZIKV e calcificações periventriculares mais comuns na infecção pelo CMV.^{7,18,19}

Hidropisia fetal, icterícia neonatal e distúrbios de coagulação até o momento não foram descritos na infecção pelo ZIKV e estavam presentes em três RN acometidos pela coinfeção por sífilis + Zika.^{20,21}

As classificações de casos seguiram um modelo baseado nas categorias propostas pelo MS,⁵ que não possibilitou classificar todos os RN do estudo.

Oito RN mantiveram-se como expostos à STORCH + Zika: um RN portador de Síndrome de Arnold Chiari tipo II, exposto à sífilis + Zika, cujas lesões decorrentes da anomalia congênita consistiam fator de confundimento para o diagnóstico diferencial com estas infecções; um RN que apresentou calcificações em exames de imagem ao nascimento não apresentou outros sinais e sintomas de comprometimento do SNC e seis RN nasceram assintomáticos.

Embora tais RN não tenham sido classificados de acordo com os critérios do MS, eles não deverão ser excluídos da vigilância de seguimento de infecção

congênita pelo ZIKV.⁴ Saad *et al.*, expõem que a infecção vertical pelo ZIKV pode causar diversas manifestações neurológicas que vão além da microcefalia, e que crianças não microcefálicas deverão ser acompanhadas durante os primeiros anos de vida, porque a infecção pode ser inicialmente assintomática e posteriormente levar ao atraso neuropsicomotor, ocasionar epilepsia e anormalidades visuais.³

Uma das limitações do estudo foi a dificuldade na investigação laboratorial das outras infecções congênitas para diagnóstico diferencial e definição dos casos de coinfeção por STORCH + Zika.^{5,9,15} No que diz respeito ao tamanho da amostra, o mesmo não permitiu inferir nenhuma associação de gravidade da coinfeção materna aos RN.

No entanto, os dados deste estudo em RN infectados pelo ZIKV são únicos porque descrevem que lesões patognomônicas das STORCH podem ser identificadas, mesmo aquelas que se expressam com pouca repercussão clínica.

Referências Bibliográficas:

1. Coyne CB, Lazear HM. Zika virus — reigniting the TORCH. *Nat Rev Microbiol* [Internet]. 2016 Nov 30;14(11):707–15. Available from: <http://www.nature.com/doi/10.1038/nrmicro.2016.125>
2. Schwartz DA. The Origins and Emergence of Zika Virus, the Newest TORCH Infection: What's Old Is New Again. *Arch Pathol Lab Med* [Internet]. 2017 Jan;141(1):18–25. Available from: <http://www.archivesofpathology.org/doi/10.5858/arpa.2016-0429-ED>
3. Saad T, PennaeCosta AA, de Góes FV, de Freitas M, de Almeida JV, de Santa Ignêz LJ, et al. Neurological manifestations of congenital Zika virus infection. *Child's Nerv Syst* [Internet]. 2018 Jan 10;34(1):73–8. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s00381-017-3634-4>
4. 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* [Internet]. 2016 Dec;16(12):1356–63. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1473309916303188>
5. Brasil. Ministério da Saúde. Orientações integradas de vigilância e atenção à saúde no âmbito da Emergência de Saúde Pública de Importância Nacional [Internet]. Ministério da Saúde. Brasília - DF; 2016. Available from: <http://portalarquivos.saude.gov.br/images/pdf/2016/dezembro/12/orientacoes-integradas-vigilancia-atencao.pdf>

6. Vermillion MS, Lei J, Shabi Y, Baxter VK, Crilly NP, McLane M, et al. Intrauterine Zika virus infection of pregnant immunocompetent mice models transplacental transmission and adverse perinatal outcomes. *Nat Commun* [Internet]. 2017 Feb 21;8:14575. Available from: <http://www.nature.com/doi/10.1038/ncomms14575>
7. Moore CA, Staples JE, Dobyns WB, Pessoa A, Ventura C V., Fonseca EB da, et al. Characterizing the Pattern of Anomalies in Congenital Zika Syndrome for Pediatric Clinicians. *JAMA Pediatr* [Internet]. 2017 Mar 1;171(3):288. Available from: <http://archpedi.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/jamapediatrics.2016.3982>
8. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Ações Programáticas Estratégicas. *Gestação de alto risco: manual técnico* [Internet]. Brasil. Ministério da Saúde, editor. Brasília - DF; 2012. Available from: http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/manual_tecnico_gestacao_alt_o_risco.pdf
9. de Oliveira WK, de França GVA, Carmo EH, Duncan BB, de Souza Kuchenbecker R, Schmidt MI. Infection-related microcephaly after the 2015 and 2016 Zika virus outbreaks in Brazil: a surveillance-based analysis. *Lancet* [Internet]. 2017 Aug;390(10097):861–70. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0140673617313685>
10. Brasil. Ministério da Saúde. *Brasil recebe certificado de eliminação da Rubéola em território nacional.* [Internet]. Brasília - DF; 2015 [cited 2019 Jan 10]. Available from:

- <http://portalsaude.saude.gov.br/index.php/cidadao/principal/agencia-saude/21071-brasil-recebe-certificado-de-eliminacao-da-rubeola-em-territorio-nacional>
11. Brasil. Ministério da Saúde. Sífilis 2016 [Internet]. Vol. 47, Boletim Epidemiológico. Brasília - DF; 2016. Available from:
http://portalarquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2016/outubro/31/2016_030_Sifilis-publicacao2.pdf
 12. Brasil. Ministério da Saúde. Sífilis 2017 [Internet]. Vol. 48, Boletim Epidemiológico. Brasília - DF; 2017. Available from:
<http://www.aids.gov.br/pt-br/pub/2017/boletim-epidemiologico-de-sifilis-2017>
 13. Brasil P, Pereira JP, Moreira ME, Ribeiro Nogueira RM, Damasceno L, Wakimoto M, et al. Zika Virus Infection in Pregnant Women in Rio de Janeiro. *N Engl J Med* [Internet]. 2016 Dec 15;375(24):2321–34. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26943629>
 14. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Zika Vírus: perfil epidemiológico em mulheres. [Internet]. Vol. 47. Brasília - DF; 2016. Available from:
http://portalarquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2016/novembro/15/2016_031-Mulheres_publicacao.pdf
 15. Vargas A, Saad E, Dimech GS, Santos RH, Sivini MAVC, Albuquerque LC, et al. Características dos primeiros casos de microcefalia possivelmente relacionados ao vírus Zika notificados na Região Metropolitana de Recife, Pernambuco. *Epidemiol e Serviços Saúde* [Internet]. 2016 Oct;25(4):691–700. Available from:

- http://www.iec.pa.gov.br/template_doi_ess.php?doi=10.5123/S1679-49742016000400691&scielo=S2237-96222016000400691
16. Brasil. Ministério da Saúde. Atenção ao pré-natal de baixo risco [recurso eletrônico] / Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Básica. 1. ed. rev. [Internet]. Brasília - DF; 2013. Available from:
http://189.28.128.100/dab/docs/portaldab/publicacoes/caderno_32.pdf
 17. Tomasi E, Fernandes PAA, Fischer T, Siqueira FCV, Silveira DS da, Thumé E, et al. Qualidade da atenção pré-natal na rede básica de saúde do Brasil: indicadores e desigualdades sociais. *Cad Saude Publica* [Internet]. 2017;33(3):1–11. Available from:
http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0102-311X2017000305001&lng=pt&tlng=pt
 18. Zin AA, Tsui I, Rossetto J, Vasconcelos Z, Adachi K, Valderramos S, et al. Screening Criteria for Ophthalmic Manifestations of Congenital Zika Virus Infection. *JAMA Pediatr* [Internet]. 2017 Sep 1;171(9):847. Available from:
<http://archpedi.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/jamapediatrics.2017.1474>
 19. Marques V de M, Santos CS, Santiago IG, Marques SM, Nunes Brasil M das G, Lima TT, et al. Neurological Complications of Congenital Zika Virus Infection. *Pediatr Neurol* [Internet]. 2019 Feb;91(0):3–10. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0887899418306854>
 20. Vouga M, Baud D. Imaging of congenital Zika virus infection: the route to identification of prognostic factors. *Prenat Diagn* [Internet]. 2016

- Sep;36(9):799–811. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/pd.4880>
21. Cofre F, Delpiano L, Labraña Y, Reyes A, Sandoval A, Izquierdo G. Síndrome de TORCH: enfoque racional del diagnóstico y tratamiento pre y post natal. Recomendaciones del Comité Consultivo de Infecciones Neonatales Sociedad Chilena de Infectología, 2016. Rev Chil infectología [Internet]. 2016 Apr;33(2):191–216. Available from: http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0716-10182016000200010

Capítulo 3 – Considerações Finais

O presente estudo buscou discutir a coinfeção de STORCH e Zika, numa unidade hospitalar de referência em saúde materno-infantil no cenário de enfrentamento de uma doença emergente, a Síndrome Congênita do vírus Zika.

A partir das informações reunidas neste trabalho, apesar das limitações encontradas, o IFF/Fiocruz, no cumprimento da sua missão institucional como partícipe da rede de vigilância em saúde e assistência especializada de âmbito nacional, dispôs dos seus serviços para o enfrentamento de um novo agravo sanitário, até aquele momento de espectro clínico e de consequências futuras ainda desconhecidas, para o atendimento de mulheres coinfectadas por STORCH e Zika e seus RN, permitindo adequado acompanhamento dos casos e suas famílias.

Observou-se que lesões patognômicas das STORCH podem ser identificadas, mesmo aquelas que se expressam com pouca repercussão clínica, em RN infectados pelo ZIKV.

Diante do exposto neste trabalho não foi possível inferir gravidade e prever as consequências da coinfeção por STORCH e Zika nos RN acometidos, possivelmente pelo diminuto tamanho amostral. Portanto, devido à elevada prevalência de STORCH no nosso meio, em especial sífilis e toxoplasmose, sugere-se que outros estudos de maior magnitude possam ser realizados para avaliar as possíveis associações entre STORCH e Zika.

Lista de quadros, figuras e tabelas

Quadro 01- Detecção de sífilis, toxoplasmose, rubéola, citomegalovírus e herpes (STORCH) em mulheres infectadas pelo ZIKV^a que pariram no IFF/Fiocruz^b no período de março 2016 até maio 2017 (n=70).

Infecção	Positivos		Negativos		Ignorados /Não testados		Total
	N	%	N	%	N	%	
S	5	7,1	65	92,9	0	0,0	70
TO	2	2,9	53	75,7	15	21,4	70
R	0	0,0	17	24,3	53	75,7	70
C	2	2,9	15	21,4	53	75,7	70
H	4	5,7	8	11,4	58	82,9	70

^a Zika vírus

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

Tabela 1 – Características sociodemográficas e obstétricas das mulheres que tiveram coinfeção pelo ZIKV^a e STORCH^b (n=12).

Características	n	%
Idade, anos		
15-19	04	33,4
20-34	06	49,9
35-49	02	16,7
Raça/Cor		
Branca	05	41,7
Preta	03	25,0
Parda	04	33,3
Estado Civil		
Solteira	05	41,7
Casada/União estável	06	50,0
Ignorado	01	8,3
Escolaridade		
Fundamental I (1 ^a a 4 ^a série)	1	8,3
Fundamental II (5 ^a a 8 ^a série)	3	25,0
Médio (antigo 2 ^o grau)	6	50,0
Superior completo	2	16,7
Pré-Natal		
IFF/Fiocruz	2	16,7
Misto	10	83,3
Início do Pré-Natal		
1 ^o trimestre	9	75
2 ^o trimestre	1	8,3
3 ^o trimestre	2	16,7
Número de consultas Pré-Natal		
Até 7	8	67
7 ou mais	4	33

^a Zika vírus

^b STORCH: Sífilis, Toxoplasmose, Rubéola, Citomegalovírus e Herpes vírus.

Tabela 01 – Características sociodemográficas e obstétricas das mulheres que tiveram coinfeção pelo ZIKV^a e STORCH^b (n=12) – (continuação).

Características	n	%
Tipo de gravidez		
Única	10	83,3
Dupla	2	16,7
Exantema na gestação		
1º trimestre	3	25,0
2º trimestre	4	33,3
Não lembra	2	16,7
Não apresentou	3	25,0
Acometimento no RN		
Microcefalia apenas	1	7,1
Microcefalia e outras alterações do SNC	4	28,6
Alterações do SNC sem microcefalia	3	21,4
Sem alterações	6	42,9

^a Zika vírus

^b STORCH: Sífilis, Toxoplasmose, Rubéola, Citomegalovírus e Herpes vírus.

Tabela 02 - Características dos recém-nascidos (RN) expostos ao ZIKV^a e STORCH^b (n=14).

Características do RN	n	%
Apgar 1º		
<7	3	21%
≥7	11	79%
Apgar 5º		
<7	0	0%
≥7	14	100%
Peso (gramas)		
<2500	3	21%
≥2500	11	79%
Sexo		
Feminino	8	57,10%
Masculino	6	42,90%
Idade Gestacional (semanas)		
<37s	2	14%
≥37s	12	86%
RT-PCR Zika		
Positivo/Detectável	6	42,9
Negativo/Indetectável	8	57,1
Exame fundo de olho		
Normal	9	64,3
Alterado	4	28,6
Não realizado	1	7,1
Teste da triagem auditiva neonatal		
Normal	13	92,9
Não realizado	1	7,1
Óbito período neonatal		
Sim	1	7,1
Não	13	92,9

^a Zika vírus^b STORCH: Sífilis, Toxoplasmose, Rubéola, Citomegalovírus e Herpes vírus.

Quadro 02- Classificação dos recém-nascidos (RN) com base nas alterações de sistema nervoso central (SNC) apresentadas intraútero e de acordo com a classificação do Ministério da Saúde, 2016 (n=14).

5 RN microcefalia	1 RN com microcefalia isolada e sintomas de comprometimento do SNC.	Caso provável de infecção congênita por toxoplasmose + Zika. PCR ND ^a .
		Caso confirmado de infecção congênita por sífilis + Zika. PCR D ^b .
	4 RN com microcefalia e outras alterações do SNC.	Caso confirmado de infecção congênita por CMV + Zika. PCR D.
		Caso confirmado de infecção congênita por CMV + HSV + Zika. PCR D.
		Caso provável de infecção congênita por sífilis + Zika. PCR ND.
3 RN com alterações do SNC sem microcefalia	1 RN com Síndrome de Arnold Chiari tipo II. PCR ND.	Exposto à sífilis + Zika
	1 RN com macrocefalia, outras alterações do SNC e artrogripose. PCR D.	Caso confirmado de infecção congênita por sífilis + Zika. Óbito neonatal precoce.
	1 RN com calcificações, sem sintomas de comprometimento do SNC. PCR D.	Exposto à sífilis + Zika.
6 RN assintomáticos	1 RN exposto à sífilis + Zika. PCR ND.	
	1 RN exposto à toxoplasmose + Zika. PCR ND.	
	4 RN expostos à HSV + Zika (1 PCR D; 3 PCR ND).	

^a RT-PCR ND: *Reverse Transcription Polymerase Chain Reaction* não detectável

^b RT-PCR D: *Reverse Transcription Polymerase Chain Reaction* detectável

Quadro 03- Alterações e achados clínicos nos recém-nascidos (RN) classificados como caso confirmado e caso provável de coinfeção por STORCH^a + Zika, segundo critérios do Ministério da Saúde, 2016 (n=6).

Alterações Estruturais	Morfologia craniana (n=6)	<p>Microcefalia (n=5)</p> <p>Macrocefalia (n=1)</p> <p>Suturas cavalgadas (n=1)</p> <p>Fechamento fontanela anterior (n=1)</p> <p>Deformidades dos ossos do crânio e face (n=3)</p> <p>Desproporção craniofacial (n=2)</p> <p>Redundância de couro cabeludo (n=1)</p> <p>Braquicefalia (n=1)</p> <p>Micrognatismo (n=1)</p>
	Alterações cerebrais (exames de imagem: USG fetal ^b , USG TF ^c e TC ^d)	<p>Calcificações (difusas/esparsas, corticais, periventriculares) (n=5)</p> <p>Ventriculomegalia (n=5)</p> <p>Hidrocefalia (n=1)</p> <p>Lisencefalia (n=1)</p> <p>Atrofia cerebral/cerebelar (n=2)</p> <p>Hipoplasia cerebelar (n=1)</p> <p>Córtex afilado (n=1)</p> <p>Agenesia de corpo caloso (n=1)</p> <p>Agenesia de vérmis cerebelar (n=1)</p> <p>Mega cisterna magna (n=3)</p> <p>Dilatação fossa posterior (n=1)</p>
	Anormalidades oculares	Atrofia corioretiniana pigmentar (n=3)

		Moteado pigmentar macular (n=1) Coloboma de nervo óptico (n=1) Disco óptico pálido e reduzido (n=1) Microcórnea (n=1) Hipoplasia macular (n=1)
	Alteração osteoarticular (n=1)	Artrogripose (n=1) CIUR (n=1)
Alterações funcionais	Sequelas neurológicas/alterações neurossensoriais (n=6)	Síndrome piramidal (n=1) Déficit neuropsicomotor (n=4) Hipertonia/espasticidade (n=1) Espasmos (n=1) Hipotonia (n=2) Irritabilidade/hiperexcitabilidade (n=5) Crise convulsiva (n=3)
	Hematopoiéticos (n=3)	Hidropsia fetal (n=3) Distúrbios de coagulação (n=1)
	Alterações gastrointestinais (n=3)	Disfagia (n=1) Sangramento digestivo (n=1) Icterícia (n=3)

^a STORCH: Sífilis, Toxoplasmose, Rubéola, Citomegalovírus e Herpes vírus.

^b Ultrassonografia fetal

^c Ultrassonografia transfontanela

^d Tomografia computadorizada

Apêndice

Apêndice 01: Formulário de coleta de dados

OCORRENCIA DE INFECÇÕES CONGENITAS EM RECEM-NASCIDOS DE MULHERES INFECTADAS PELO ZIKA VIRUS

Notificação de:

- () 1-Feto com microcefalia
 () 2-Feto sem microcefalia com outras alterações do SNC
 () 3-Aborto espontâneo (gestante com exantema)
 () 4-Natimorto com malformações (gestante com exantema)
 () 5-Recém-nascido com microcefalia

IDENTIFICAÇÃO DO RN

Nome: _____

Prontuário: _____

Sexo: () Feminino () Masculino () Ignorado

Raça:

- () 1-Branca
 () 2-preta
 () 3-amarela
 () 4-parda
 () 5-indígena
 () 6-ignorado

DN: _____ Peso (g): _____ Altura (cm): _____ PC: _____ Percentil: _____

Apgar 1min: _____ Apgar 5min: _____ IG, sem: _____

Observação: _____

IDENTIFICAÇÃO DA MÃE

Nome: _____

Prontuário: _____ DN: _____

Raça:

- () 1-Branca
 () 2-preta
 () 3-amarela
 () 4-parda
 () 5-indígena
 () 6-ignorado

Escolaridade:

- () 0-sem escolaridade
 () 1-fundamental I (1ª a 4ª série)
 () 2-fundamental II (5ª a 8ª série)
 () 3-médio (antigo 2º grau)
 () 4-superior incompleto
 () 5-superior completo
 () 6-ignorado

Situação Conjugal:

- ()1-solteira
 ()2- casada
 ()3- viúva
 ()4- separada/divorciada
 ()5- união estável
 ()6- ignorado

Município: _____ Bairro: _____

Atividade profissional: _____ Renda familiar, salário mín: _____

HISTÓRICO GESTACIONAL

Nº gestações anteriores: _____

Nº partos vaginais: _____

Nº partos cesáreas: _____

Nº nascidos vivos: _____

Nº perdas fetais/abortos: _____

GESTAÇÃO ATUAL

Pré-natal:

- ()1- IFF Nº consultas no Pré-Natal: _____
 ()2- Externo IG que iniciou o Pré-Natal: _____ sem ou _____ mês.
 ()3- sem informação

Hábitos durante a gestação: ()tabagismo ()uso de bebidas alcóolicas
 ()uso de substâncias psicoativas ()sem hábitos

Tipo de gravidez:

- ()1-única
 ()2-dupla
 ()3-tripla ou mais
 ()4-ignorada

Tipo de parto: ()1-vaginal ()2-cesárea ()3-ignorado

Classificação do nascido vivo ou natimorto:

- ()1-pré-termo (IG <37s)
 ()2-a termo (IG entre 37s e 41s e 6d)
 ()3-pós-termo (IG ≥42s)
 ()4-não se aplica

Tipo de alteração congênita ao nascer:

- ()1-microcefalia apenas
 ()2- microcefalia com alterações do SNC
 ()3- alterações do SNC sem microcefalia
 ()4-sem alterações congênicas

DADOS CLÍNICOS EPIDEMIOLÓGICOS DA MÃE

Apresentou exantema durante a gestação:

- 1-sim, no 1º trim
- 2-sim, no 2º trim
- 3-sim, no 3º trim
- sim, mas não lembra quando
- não sabe
- sem informação no prontuário
- não

Data provável de início dos sintomas: _____ não sabe informar

- prurido
- hiperemia conjuntival
- dor em articulação
- dor muscular
- acometimento neurológico
- edema em articulações
- hipertrofia ganglionar
- cefaleia
- febre

Realizou exame laboratorial para, pelo menos, um dos STORCH, na gestação ou pós-parto:

- 1-sim
- 2-não
- 3-não sabe
- 4-sem relato

Sífilis:

- 1-reagente/positivo
- 2-não reagente/negativo
- 3-indectável/indeterminado
- 4-não realizado
- 5-ignorado

Toxoplasmose:

- 1-reagente/positivo
- 2-não reagente/negativo
- 3-indectável/indeterminado
- 4-não realizado
- 5-ignorado

Rubéola:

- 1-reagente/positivo
- 2-não reagente/negativo
- 3-indectável/indeterminado
- 4-não realizado
- 5-ignorado

Citomegalovírus:

- 1-reagente/positivo
- 2-não reagente/negativo
- 3-indectável/indeterminado
- 4-não realizado
- 5-ignorado

Herpes vírus:

- 1-reagente/positivo
- 2-não reagente/negativo
- 3-indectável/indeterminado
- 4-não realizado
- 5-ignorado

DADOS CLÍNICOS EPIDEMIOLÓGICOS DO RN/NATIMORTO

Realizou exame laboratorial para, pelo menos, um dos STORCH, no pós-parto:

- 1-sim
- 2-não
- 3-não sabe
- 4-sem relato

Sífilis:

- 1-reagente/positivo
- 2-não reagente/negativo
- 3-indectável/indeterminado
- 4-não realizado
- 5-ignorado

Toxoplasmose:

- 1-reagente/positivo
- 2-não reagente/negativo
- 3-indectável/indeterminado
- 4-não realizado
- 5-ignorado

Rubéola:

- 1-reagente/positivo
- 2-não reagente/negativo
- 3-indectável/indeterminado
- 4-não realizado
- 5-ignorado

Citomegalovírus:

- 1-reagente/positivo
- 2-não reagente/negativo
- 3-indectável/indeterminado
- 4-não realizado
- 5-ignorado

Herpes virus:

- 1-reagente/positivo
 2-não reagente/negativo
 3-indetectável/indeterminado
 4-não realizado
 5-ignorado

PCR Mãe:

- 1-detectável
 2-não detectável
 3-não realizado
 4-ignorado

PCR RN:

- 1-detectável
 2-não detectável
 3-não realizado
 4-ignorado

EXAMES DA GESTANTE

Ultrassom obstétrico:

- CIUR Atrofia cerebral Normal
 Artrogrípese Ventriculomegalia
 Microcefalia Suturas calcificadas
 Calcificações Outras alterações
 Lisencefalia Sem relato de USG-OBST

Outras alterações:

Outros exames:

EXAMES DO RN

Tomografia Craniana:

- normal
 microcefalia
 calcificações
 lisencefalia
 atrofia cerebral
 ventriculomegalia
 suturas calcificadas
 outras _____

Ultrassonografia transfontanela:

- normal
 microcefalia
 calcificações
 lisencefalia
 atrofia cerebral
 ventriculomegalia

Anexos

Anexo 01- Principais achados relacionados à síndrome congênita associada à infecção pelo ZikaV (Ministério da Saúde).

Anexo D – Principais achados relacionados à síndrome congênita associada à infecção pelo vírus Zika

Alterações mais comuns identificadas durante o pré-natal

Alterações neurológicas em exame de imagem	Dismorfias faciais	Músculo-articulares	Outros
<ul style="list-style-type: none"> • Microcefalia (de acordo com as tabelas de referência) • Microencefalia • Alterações de fossa posterior: dimorfismo de vermis cerebelar • Ventriculomegalia (leve, moderado e grave – ex vacum) • Hidrocefalia • Calcificações cerebrais – disseminadas • Sinéquias • Disgenesia de corpo caloso • Esquizencefalia / porencefalia • Afilamento do córtex • Occipital proeminente 	<ul style="list-style-type: none"> • Desproporção craniofacial • Face plana • Microftalmia • Retrognatia • Hipotelorismo • Redundância de pele no couro cabeludo 	<ul style="list-style-type: none"> • Posição viciosa das mãos e dos pés (proxy de artrogripose) 	<ul style="list-style-type: none"> • Alteração do volume amniótico (polidrâmio)

Alterações mais comuns identificadas ao nascer e dentro do 1º mês de vida

Alterações em exame de imagem	Alterações na visão ou audição	Alterações neurosensoriais	Achados clínicos dismorfológicos
<ul style="list-style-type: none"> • Calcificações cerebrais • Distúrbio do desenvolvimento cortical cerebral • Predomínio fronto parietais do espessamento cortical • Polimicrogiria • Simplificação do padrão de giração/sulcação cerebral • Ventriculomegalia/ Dilatação ventricular • Alteração do padrão de fossa posterior • Hipoplasia de tronco cerebral, cerebelo, corpo caloso 	<ul style="list-style-type: none"> • Alterações no mapeamento de retina • Lesão do epitélio retiniano, achados incomuns de pigmentação • Lesões circulares atroficas da retina • Alterações de Nervo Óptico (hipoplasia, atrofia parcial ou completa, aumento da escavação papilar) • Alteração da função visual • Avaliação da função auditiva • Emissões otoacústicas • BERA 	<ul style="list-style-type: none"> • Alterações do tônus muscular • Alteração de postura • Exagero dos reflexos primitivos • Hiperexcitabilidade • Hiperirritabilidade • Crises epilépticas • Dificuldade de sucção e deglutição • Disfagia • Alterações de fundoscopia (retina e nervo óptico) • Movimentos oculares anormais 	<ul style="list-style-type: none"> • Microcefalia (-2 dp) • Desproporção craniofacial • Deformidade articulares e de membros

Anexo 02- Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE).



Ministério da Saúde
FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ
Instituto Fernandes Figueira



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

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 _____

APROVADO VALIDADE

INÍCIO 16/2/2017 FIM 10/2/2017

Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos

INSTITUTO FERNANDES FIGUEIRA-IFF/FIOCRUZ

Telefones 2534-1730 / Tel./Fax 2552-8491

Email cepiff@IN.Fiocruz.br



Coordenador do Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos

INSTITUTO FERNANDES FIGUEIRA - IFF/FIOCRUZ

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.

APROVADO VALIDADE
INÍCIO 10/12/2017 FIM 30/12/2017
Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos
INSTITUTO FERNANDES FIGUEIRA-IFF/FIOCRUZ
Telefones 2554-1730 / Tel./Fax 2552-8493
Email cepiff@iff.fiocruz.br

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

- 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

APROVADO VALIDADE
INÍCIO *16/07/2017* FIM *16/02/2019*
Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos
INSTITUTO FERNANDES FIGUEIRA-IFF/FIOCRUZ
Telefones 2534-1730 / Tel./Fax 2552-8491
Email *cepif@iff.fiocruz.br*

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


desenvolvimento e a linguagem serão realizados; Ecocardiograma será realizado e também um exame chamado holter 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

INÍCIO 16/02/2019 APROVADO VALIDADE 30/12/2019
 FIM
 Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos
 INSTITUTO FERNANDES FIGUEIRA-IF/FFCROUZ
 Telefones 2554-1730 / Tel./Fax 2552-8093
 E-mail: ce@IFN.FFCCRuz.br


 Coordenador do Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos
 INSTITUTO FERNANDES FIGUEIRA - IF/FFCROUZ

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 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 VALIDADE
 INÍCIO 10/5/2017 FIM 20/2/2019
 Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos
 INSTITUTO FERNANDES FIGUEIRA-IFF/FIOCRUZ
 Telefones 2554-1730 / Tel./Fax 2552-8493
 Email cepiff@iff.fiocruz.br

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

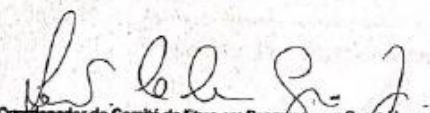
qualquer prejuízo ao tratamento ou acompanhamento do bebê nesta instituição. Em caso de saída do estudo você e seu bebê continuaram a ser atendidos no IFF conforme rotina atual da instituição. Sua participação no estudo não implicará em custos adicionais, não haverá qualquer despesa com a realização 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 10/12/2017 FIM 30/12/2017
Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos
INSTITUTO FERNANDES FIGUEIRA-IFF/FIOCRUZ
Telefones 2554-1730 / Tel./Fax 2552-8491
E-mail cepiff@iff.fiocruz.br


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

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.

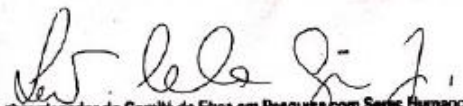
Responsável

Data:

Pesquisadora Responsável

Data:

APROVADO VALIDADE
INÍCIO 16/5/2017 FIM 20/2/2018
Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos
INSTITUTO FERNANDES FIGUEIRA-IFP/FIOCRUZ
Telefones: 2554-1730 / Tel./Fax 2552-8492
E-mail: cepif@in.fiocruz.br


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

Telefone:

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

Testemunha

Documento:

Endereço/telefone:

APROVADO VALIDADE
INÍCIO 16/12/2014 FIM 30/12/2015
Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos
INSTITUTO FERNANDES FIGUEIRA-IF/FIOCRUZ
Telefones 2554-1730 / Tel./Fax 2552-8491
Email cepif@if.fiocruz.br

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

Anexo 03 – Normas da Revista

Resumo

Para as modalidades artigo original, revisão da literatura e nota de pesquisa, deverá ser redigido em parágrafo único, contendo até 150 palavras, estruturado com as seguintes seções: Objetivo; Métodos; Resultados; e Conclusão. Para a modalidade relato de experiência, o resumo deverá ser redigido em parágrafo único, contendo até 150 palavras, não necessariamente em formato estruturado.

Palavras-chave

Deverão ser selecionadas três a cinco, impreterivelmente a partir da lista de Descritores em Ciências da Saúde (DeCS), vocabulário estruturado pelo Centro Latino-Americano e do Caribe de Informação em Ciências da Saúde, também conhecido pelo nome original de Biblioteca Regional de Medicina (BIREME). Os DeCS foram criados para padronizar uma linguagem única de indexação e recuperação de documentos científicos (disponíveis em: <http://decs.bvs.br>).

Abstract

Versão fidedigna do Resumo, redigida em inglês, contendo as seguintes seções: Objective; Methods; Results; e Conclusion.

Key words

Versão em inglês das mesmas palavras-chave selecionadas a partir dos DeCS.

Resumen

Versão em espanhol do Resumo, contendo as seguintes seções: Objetivos; Métodos; Resultados; e Conclusión.

Palabras-clave:

Versão em espanhol das mesmas palavras-chave selecionadas a partir dos DeCS.

Texto completo

O texto de manuscritos nas modalidades de artigo original e nota de pesquisa deverão apresentar as seguintes seções, nesta ordem: Introdução; Métodos; Resultados; Discussão; e Referências. Tabelas e figuras deverão ser referidas nos Resultados e apresentadas ao final do artigo, quando possível, ou em arquivo separado (em formato editável).

Definições e conteúdos das seções:

Introdução– deverá apresentar o problema gerador da questão de pesquisa, a justificativa e o objetivo do estudo, nesta ordem.

Métodos– deverá conter a descrição do desenho do estudo, a descrição da população estudada, dos métodos empregados, incluindo, quando pertinente, o cálculo do tamanho da amostra, a amostragem, os procedimentos de coleta dos dados, as variáveis estudadas com suas respectivas categorias, os procedimentos de processamento e análise dos dados; quando se tratar de

estudo envolvendo seres humanos ou animais, devem estar contempladas as considerações éticas pertinentes (ver seção Ética na pesquisa envolvendo seres humanos).

Resultados– síntese dos resultados encontrados, podendo considerar tabelas e figuras, desde que autoexplicativas (ver o item Tabelas e Figuras destas Instruções).

Discussão– comentários sobre os resultados, suas implicações e limitações; confrontação do estudo com outras publicações e literatura científica de relevância para o tema. Esta seção deverá iniciar, preferencialmente, com um parágrafo contendo a síntese dos principais achados do estudo, e finalizar com as conclusões e implicações dos resultados para os serviços ou políticas de saúde.

Referências– para a citação das referências no texto, deve-se utilizar o sistema numérico; os números devem ser grafados em sobrescrito, sem parênteses, imediatamente após a passagem do texto em que é feita a citação, separados entre si por vírgulas; em caso de números sequenciais de referências, separá-los por um hífen, enumerando apenas a primeira e a última referência do intervalo sequencial de citação (exemplo: 7,10-16); devem vir após a seção Contribuição dos autores. As referências deverão ser listadas segundo a ordem de citação no texto; em cada referência, deve-se listar até os seis primeiros autores, seguidos da expressão et al. para os demais; os títulos de periódicos

deverão ser grafados de forma abreviada; títulos de livros e nomes de editoras deverão constar por extenso; as citações são limitadas a 30; para artigos de revisão sistemática e metanálise, não há limite de citações, e o manuscrito fica condicionado ao limite de palavras definidas nestas Instruções; o formato das Referências deverá seguir os Requisitos Uniformes para Manuscritos Submetidos a Periódicos Biomédicos do ICMJE (disponíveis em: <http://www.icmje.org/>), com adaptações definidas pelos editores, conforme os exemplos a seguir:

Artigos de periódicos

1. Damacena GN, Szwarcwald CL, Malta DC, Souza Júnior PRB, Vieira MLFP, Pereira CA, et al. O processo de desenvolvimento da Pesquisa Nacional de Saúde no Brasil, 2013. Epidemiol Serv Saude. 2015 abr-jun;24(2):197-206.

- Volume com suplemento

2. Schmidt MI, Duncan BB, Hoffmann JF, Moura L, Malta DC, Carvalho RM. Prevalence of diabetes and hypertension based on self-reported morbidity survey, Brazil, 2006. Rev Saude Publica. 2009 Nov;43 Suppl 2:74-82.

- Número com suplemento

3. Malta DC, Leal MC, Costa MFL, Morais Neto OL. Inquéritos nacionais de saúde: experiência acumulada e proposta para o inquérito de saúde brasileiro. Rev Bras Epidemiol. 2008 mai 11(2 Supl 1):159-67.

- *Em fase de impressão*

4. Freitas LRS, Garcia LP. Evolução da prevalência do diabetes e diabetes associado à hipertensão arterial no Brasil: análise das pesquisas nacionais por amostra de domicílios, 1998, 2003 e 2008. Epidemiol Serv Saude. No prelo 2012.

Livros

5. Pereira MG. Artigos científicos: como redigir, publicar e avaliar. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2011.

- *Autoria institucional*

6. Ministério da Saúde (BR). Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. Guia de vigilância epidemiológica. 7. ed. Brasília: Ministério da Saúde; 2009.

7. Secretaria de Estado de Planejamento e Coordenação Geral (Mato Grosso). Informativo populacional e econômico de Mato Grosso: 2008. Cuiabá: Secretaria de Estado de Planejamento e Coordenação Geral; 2008.

- *Capítulos de livros*

* Quando o autor do capítulo não é o mesmo do livro

8. Hill AVS. Genetics and infection. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R. Principles and practice of infectious diseases. 7th ed. Philadelphia: Elsevier; 2010. p. 49-57.

* Quando o autor do livro é o mesmo do capítulo

9. Löwy I. Vírus, mosquitos e modernidade: a febre amarela no Brasil entre ciência e política. Rio de Janeiro: Fiocruz; 2006. Capítulo 5, Estilos de controle: mosquitos, vírus e humanos; p. 249-315.

Anais de congresso

- Publicados em livros

10. Samad SA, Silva EMK. Perdas de vacinas: razões e prevalência em quatro unidades federadas do Brasil. In: Anais da 11^a Expoepi: Mostra Nacional de Experiências Bem-Sucedidas em Epidemiologia, Prevenção e Controle de Doenças; 2011 31 out - 3 nov; Brasília, Brasil. Brasília: Ministério da Saúde; 2011. p. 142.

- Publicados em periódicos

11. Oliveira DMC, Montoni V. Situação epidemiológica da leishmaniose visceral no Estado de Alagoas – 2002. In: 19^a Reunião Anual de Pesquisa Aplicada em Doença de Chagas; 7^a Reunião Anual de Pesquisa Aplicada em Leishmanioses. 2003 out 24-26; Uberaba. Porto Alegre: Sociedade Brasileira de Medicina Tropical; 2003. p. 21-2. (Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical, vol. 36, supl. 2).

Portarias e Leis

12. Brasil. Ministério da Saúde. Portaria nº 116, de 11 de fevereiro de 2009. Regulamenta a coleta de dados, fluxo e periodicidade de envio das informações

sobre óbitos e nascidos vivos para os Sistemas de Informações em Saúde sob gestão da Secretaria de Vigilância em Saúde. Diário Oficial da República Federativa do Brasil, Brasília (DF), 2009 fev 12; Seção 1:37.

13. Brasil. Casa Civil. Lei nº 9.431, de 6 de janeiro de 1997. Decreta a obrigatoriedade do Programa de Controle de Infecção Hospitalar em todos os hospitais brasileiros. Diário Oficial da República Federativa do Brasil, Brasília (DF), 1997 jan 7; Seção 1:165.

Documentos eletrônicos

14. Rede Interagencial de Informação para a Saúde. Indicadores básicos para a saúde no Brasil: conceitos e aplicações [Internet]. Brasília: Organização Pan-Americana da Saúde; 2008 [citado 2012 fev 5]. 349 p. Disponível em: <http://tabnet.datasus.gov.br/tabdata/livroidb/2ed/indicadores.pdf>

15. Malta DC, Morais Neto OL, Silva Junior JB. Apresentação do plano de ações estratégicas para o enfrentamento das doenças crônicas não transmissíveis no Brasil, 2011 a 2022. Epidemiol Serv Saude [Internet]. 2011 dez [citado 2012 fev 6];20(4):93-107. Disponível em: <http://scielo.iec.pa.gov.br/pdf/ess/v20n4/v20n4a02.pdf>

Teses e dissertações

16. Waldman EA. Vigilância epidemiológica como prática de saúde pública [tese]. São Paulo (SP): Universidade de São Paulo; 1991.

17. Daufenbach LZ. Morbidade hospitalar por causas relacionadas à influenza em idosos no Brasil, 1992 a 2006: situação atual, tendências e impacto da vacinação [dissertação]. Salvador (BA): Universidade Federal da Bahia; 2008.

No caso de ter sido usado algum software para gerenciamento das referências (por exemplo, Zotero, Endnote, Reference Manager ou outro), as mesmas referências deverão ser convertidas para o texto. A exatidão das referências constantes na listagem e a correta citação no texto são de exclusiva responsabilidade dos autores.

Tabelas e figuras

Artigos originais e de revisão deverão conter até 5 tabelas e/ou figuras, no total. Para notas de pesquisa e relatos de experiência, o limite é de 3 tabelas e/ou figuras. As figuras e as tabelas devem ser colocadas ao final do manuscrito (quando possível) ou em arquivos separados, por ordem de citação no texto, sempre em formato editável. Os títulos das tabelas e das figuras devem ser concisos e evitar o uso de abreviaturas ou siglas; estas, quando indispensáveis, deverão ser descritas por extenso em legendas ao pé da própria tabela ou figura. Tabelas, quadros (estes, classificados e intitulados como figuras), organogramas e fluxogramas devem ser apresentados em meio eletrônico, preferencialmente, no formato padrão do Microsoft Word; gráficos, mapas, fotografias e demais imagens devem ser apresentados nos formatos EPS, JPG, BMP ou TIFF, no modo CMYK, em uma única cor (preto) ou em escala de cinza.

Uso de siglas

Recomenda-se evitar o uso de siglas ou acrônimos não usuais. O uso de siglas ou acrônimos só deve ser empregado quando estes forem consagrados na literatura, prezando-se pela clareza do manuscrito.

Siglas ou acrônimos de até três letras devem ser escritos com letras maiúsculas (exemplos: DOU; USP; OIT). Na primeira citação no texto, os acrônimos desconhecidos devem ser escritos por extenso, acompanhados da sigla entre parênteses. Siglas e abreviaturas compostas apenas por consoantes devem ser escritas em letras maiúsculas. Siglas com quatro letras ou mais devem ser escritas em maiúsculas se cada uma delas for pronunciada separadamente (exemplos: BNDES; INSS; IBGE). Siglas com quatro letras ou mais e que formarem uma palavra (siglema), ou seja, que incluam vogais e consoantes, devem ser escritas apenas com a inicial maiúscula (exemplos: Funasa; DataSUS; Sinan). Siglas que incluam letras maiúsculas e minúsculas originalmente devem ser escritas como foram criadas (exemplos: CNPq; UnB). Para as siglas estrangeiras, recomenda-se a correspondente tradução em português, se universalmente aceita; ou seu uso na forma original, se não houver correspondência em português, ainda que o nome por extenso – em português – não corresponda à sigla (exemplo: UNESCO = Organização das Nações Unidas para a Educação, a Ciência e a Cultura). Algumas siglas, popularizadas pelos meios de comunicação, assumiram um sentido nominal: é o caso de AIDS (em inglês), a síndrome da imunodeficiência adquirida, sobre a qual a Comissão Nacional de Aids do Ministério da Saúde (que se faz representar pela sigla CNAIDS) decidiu recomendar que todos os documentos e publicações do ministério nomeiem por sua sigla original do inglês – aids –, em letras minúsculas

(Brasil. Fundação Nacional de Saúde. Manual de editoração e produção visual da Fundação Nacional de Saúde. Brasília: Funasa, 2004. 272p