

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
INSTITUTO DE BIOCÊNCIAS
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM GENÉTICA E BIOLOGIA
MOLECULAR**

**A HISTÓRIA NATURAL DA EPIDEMIA POR VÍRUS ZIKA EM UMA
COMUNIDADE BRASILEIRA: Anomalias Congênitas em Recém-
Nascidos**

Dissertação de Mestrado

Laura Castelo Branco Pinheiro

Porto Alegre

2018

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
INSTITUTO DE BIOCIÊNCIAS
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM GENÉTICA E BIOLOGIA
MOLECULAR**

**A HISTÓRIA NATURAL DA EPIDEMIA POR VÍRUS ZIKA EM UMA
COMUNIDADE BRASILEIRA: Anomalias Congênicas em Recém-Nascidos**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Genética e Biologia Molecular, da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, como parte dos requisitos para a obtenção do título de Mestre em Genética e Biologia Molecular.

Orientadora: Prof^ª. Dra. Lavínia Schuler Faccini

Linha de Pesquisa: Teratogênese em Humanos

Porto Alegre

2018

Laura Castelo Branco Pinheiro

**A HISTÓRIA NATURAL DA EPIDEMIA POR VÍRUS ZIKA EM UMA
COMUNIDADE BRASILEIRA: Anomalias Congênicas em Recém-Nascidos**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Genética e Biologia Molecular, da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, como parte dos requisitos para a obtenção do título de Mestre em Genética e Biologia Molecular.

Prof^a. Dra. Lavínia Schuler Faccini - Orientadora

Prof^a. Dra. Maria Tereza V. Sanseverino

Prof^o. Dr. André Anjos da Silva

Prof^a. Dra. Erlane Marques Ribeiro

DEDICATÓRIA

Dedico esta nova conquista à toda a minha família, por todo apoio e força que me ofereceram ao longo deste mestrado.

AGRADECIMENTOS

Hoje, vivo uma realidade que parecia um sonho, mas foi preciso muito esforço, determinação, paciência, perseverança, ousadia e maleabilidade para chegar até aqui, e nada disso eu conseguiria sozinha. Minha eterna gratidão a todos aqueles que colaboraram para que este sonho pudesse ser concretizado.

Agradeço a Deus e Nossa Senhora, socorro presente nas horas de angústias, por me protegerem com suas mãos e seu manto sagrado.

À minha orientadora Lavínia que com muita paciência e atenção, dedicou seu tempo para me orientar em cada passo deste trabalho.

Agradeço ao meu esposo, companheiro, Omar, que de toda forma especial e carinhosa me deu força e coragem, me apoiando nos momentos de dificuldades e me encorajando a seguir sempre em frente, quero agradecer também meus filhos Matheus, Yasmin e Arthur (mesmo dentro da minha barriga), que embora não tivessem conhecimento disto, mas iluminaram de maneira muito especial os meus pensamentos me levando a ser forte e não desistir dessa caminhada.

Agradeço de forma grata e grandiosa meus pais Marcos e Maria Aparecida, meus maiores exemplos. Obrigada por cada incentivo e orientação, pelas orações em meu favor, e por toda ajuda com meus filhos.

Ao meu irmão Dudu, por todo amor e carinho. Aos meus avós Aníbal e Marli pelo apoio, incentivo e pela mão que sempre estendia quando eu precisava. A minha eterna e querida vó Sylvia (*in memoriam*) que mesmo “lá de cima” zelou por mim. Aos meus sobrinhos, tios, tias, primos, sogros e cunhados que sempre estiveram presentes ou ainda que à distância acreditaram que eu seria capaz.

Um agradecimento especial aos meus tios Rogério e Márcia pela enorme contribuição na minha vida pessoal e profissional.

Aos meus companheiros de trabalho na Univag e do Projeto Zika Tangará, em especial Patrícia Ferreira, por todo apoio e cumplicidade.

Aos pacientes, que sem escolher, o destino os colocou em minhas mãos, suas vidas aos meus cuidados para serem fonte do meu conhecimento, a cada um de vocês por me fazerem mais humana, humilde e profissional.

O meu mais sincero obrigada a todos que, mesmo não estando citados aqui, tanto contribuíram para a conclusão desta etapa e para a Laura que sou hoje.

“Que todo o meu ser louve ao Senhor, e que eu não esqueça nenhuma das suas bênçãos” Salmos 103:2

(Quase) Mestre, Laura Castelo Branco Pinheiro

EPÍGRAFE

“Talvez não tenha conseguido fazer o melhor, mas lutei para que o melhor fosse feito. Não sou o que deveria ser, mas graças a Deus, não sou o que era antes”.

(Marthin Luther King).

RESUMO

Esta dissertação tem como objetivo descrever a epidemia por Zika vírus (ZIKV) em uma cidade brasileira de médio porte afetada durante o primeiro semestre de 2016, com ênfase sobre os efeitos em recém-nascidos (RN). O presente estudo caracterizou uma amostra de bebês nascidos nos hospitais da cidade de Tangará da Serra, no ano de 2016, através de questionário, medidas antropométricas, exame dismorfológico e neurológico estruturado. Trata-se de um estudo transversal observacional, quantitativo e analítico. 1440 crianças nasceram no município de Tangará da Serra em 2016. Os critérios de inclusão adotados foram os seguintes: microcefalia com SCZ, nascidos vivos expostos ao ZIKV durante a fase intrauterina e com perímetro cefálico (PC) normal ao nascimento e com PC normal e sem exposição ao ZIKV. Sendo assim foram avaliados 141 bebês, os quais foram divididos em dois grupos: um grupo composto por 41 RNs expostos e outro por 97 não expostos ao ZIKV, denominados controle. Observou-se uma prevalência de microcefalia congênita em 4.1/1000 casos, e metade destes (2/1.000) foram diagnosticados com Síndrome Congênita por vírus Zika. Mães com idade até 19 anos apresentaram 2,3 vezes maior exposição ao ZIKV quando comparadas a mães com idade referência de 20 a 35 anos. Os nascidos vivos com comprimento inferior a dois scores z apresentaram exposição ao ZIKV 2,2 vezes maior que aqueles com comprimento normal, este resultado pode ser decorrente da própria infecção por Zika. Em análise multivariada, os bebês com histórico familiar de consanguinidade apresentaram um quarto de exposição ao ZIKV. Esta foi a única variável significativa. Na descrição clínica dos casos de microcefalia pode-se concluir quadro clínico compatível com SCZ por critérios clínico-epidemiológico. Devido ao desenho e características das manifestações da doença, este estudo apresentou limitações para estimar a incidência de infecção por ZIKV, que é afetada pelo viés de memória e gravidade dos sintomas apresentados. Assim como, a estimativa de ocorrência de alterações morfológicas e neurológicas nos RNs após a infecção pré-natal foi realizada a partir do nascimento, as perdas gestacionais não foram avaliadas, impossibilitando prever o real impacto da infecção sobre as anomalias no bebê. Estas são limitações comuns nas avaliações do potencial teratogênico na ocorrência de anomalias congênitas e foram levadas em consideração durante a análise e discussão dos resultados.

Palavras-chaves: ZIKV, microcefalia, malformação congênita, síndrome congênita por zika

ABSTRACT

This dissertation aims to describe the Zika virus (ZIKV) epidemic in a mid-sized Brazilian city affected during the first half of 2016, with emphasis on the effects on newborns (NBs). The present study characterized a sample of babies born in the hospitals of the city of Tangará da Serra, in the year 2016, through a questionnaire, anthropometric measures, dysmorphological and structured neurological examination. It is an observational, quantitative and analytical cross-sectional study. 1440 children were born in the municipality of Tangará da Serra in 2016. The inclusion criteria adopted were the following: microcephaly with SCZ, live births exposed to ZIKV during the intrauterine phase and with normal cephalic perimeter at birth and with normal PC and without exposure to ZIKV. Thus, 141 babies were evaluated, which were divided in two groups: one group was composed of 41 exposed NBs and another group of 97 non-exposed to ZIKV, considered control. The prevalence of congenital microcephaly was observed in 4.1 / 1000 cases, half of them with diagnosis of Congenital Zika Syndrome. Mothers up to 19 years of age presented 2.3 times higher exposure to ZIKV when compared to mothers with a reference age of 20 to 35 years. Live births with a length less than two z scores had 2.2 times higher exposure ZIKV than those with normal length, this result may be due to Zika's own infection. In a multivariate analysis, infants with a family history of consanguinity presented lower exposure to the ZIKV. This was the only significant variable. In the clinical description of the cases of microcephaly it is possible to conclude a clinical condition compatible with SCZ by clinical-epidemiological criteria. Due to the design and characteristics of the manifestations of the disease, this study had limitations to estimate the incidence of ZIKV infection, which is affected by the memory bias and severity of the symptoms presented. As well as the estimation of the occurrence of morphological and neurological changes in the newborns after prenatal infection was performed from birth, gestational losses were not evaluated, making impossible to predict the real impact of the infection on the anomalies in the baby. These are common limitations in evaluating the teratogenic potential for the occurrence of congenital anomalies and were taken into account during the analysis and discussion of the results.

Keywords: ZIKV, microcephaly, congenital malformation, congenital syndrome by zika

LISTA DE TABELAS E FIGURAS

Tabela 01 – Características dos 10 municípios do estado de Mato Grosso com maior incidência de febre pelo vírus Zika no ano de 2016.

Tabela 02 – Principais alterações sugestivas de infecção congênita vistas em exames de imagem.

Tabela 3 – Descrição dos instrumentos e exames que foram realizados.

Tabela 4 – Características da amostra de recém-nascidos (n=141).

Tabela 5 – Médias e intervalos de confiança a 95% de variáveis contínuas entre expostos e não-expostos(n=138).

Tabela 6 – Análise bivariada dos fatores associados à exposição ao ZIKV durante a gestação de nascidos vivos em Tangará da Serra durante o ano de 2016.

Tabela 7 – Análise multivariada dos fatores associados à exposição ao ZIKV durante a gestação de nascidos vivos em Tangará da Serra durante o ano de 2016.

Figura 1 – Características faciais de crianças com microcefalia.

Figura 2 – Características orais de crianças com microcefalia.

Figura 3 – Características do crânio de crianças com microcefalia.

Figura 4 – Características da pele de crianças com microcefalia.

Figura 5 – Características do cabelo de crianças com microcefalia.

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ZIKV- Vírus Zika

DENV- Vírus Dengue

CHIKV- Vírus Chikungunya

SCZ – Síndrome Congênita por Zika

RN- Recém Nascido

USGTF- Ultrassonografia Transfontanelar

RNMG- Ressonância Nuclear Magnética

RT-PCR- Reação em Cadeia da Polimerase

RNA- Ácido Ribonucleico

INTERGROWTH- Estudo Internacional de Crescimento Fetal e do Recém-Nascido: Padrões para o Século 21

PC- Perímetro Cefálico

DP- Desvio Padrão

IBGE- Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística

SINASC- Sistema de Informação de Nascidos Vivos

CNES- Cadastro Nacional de Estabelecimento de Saúde

SUMÁRIO

1.	Introdução	12
1.1	O Vírus Zika, sua Transmissão e Aspectos Epidemiológicos	12
1.2	Microcefalia e Síndrome Congênita por Vírus Zika	14
1.2.1	– Microcefalia	14
1.2.2	– Síndrome da Infecção Congênita por Vírus Zika	15
1.3	– Efeitos tardios em crianças sem microcefalia	17
1.4	– Patogênese	19
2.	Justificativa.....	20
3.	Objetivos	21
3.1	Objetivo Geral	21
3.2	Objetivos específicos	21
4.	Metodologia.....	22
4.1	- Delineamento do Estudo	22
4.2	– Seleção do Município para estudo.....	22
4.3	- Sujeitos de pesquisa	24
4.4	- Desfechos	24
4.5	- Coleta de dados e Procedimentos	26
4.6	Logísticas de Campo	28
4.7	Processamento e análise dos dados	28
4.8	Considerações Éticas.....	29
4.9	Riscos.....	29
5.	Resultados	30
5.1	Características gerais dos recém nascidos: prevalências de microcefalia.....	30
5.2	Comparações entre nascidos vivos expostos ao ZIKV e os controles não expostos.	32

5.3. Análise bivariada dos fatores associados entre os grupos exposto e controle.....	33
5.4 Análises multivariada dos fatores associados a exposição do ZIKV.	35
5.5 Descrição Clínica dos Casos com Microcefalia.....	35
6. Discussão.....	41
7. Referências Bibliográficas.....	48
8. Anexos.....	51

1. Introdução

No ano de 2015 um fato surpreendeu o Brasil e o mundo: uma epidemia de nascimentos de recém-nascidos com microcefalia grave, inicialmente detectada em Pernambuco e logo depois confirmada em outros estados do Brasil. Em pouco tempo se estabeleceu a relação entre os danos cerebrais observados nestes bebês e a infecção materna por vírus Zika (ZIKV) durante a gestação. Mais ainda, a habilidade do ZIKV em interferir no desenvolvimento do cérebro humano em diferentes etapas do desenvolvimento pré-natal pode também produzir danos cerebrais sem a presença de microcefalia. Neste sentido, a presente dissertação teve por objetivo principal descrever a epidemia por Zika vírus em uma cidade brasileira de médio porte afetada durante o final de 2015 e o primeiro semestre de 2016, com ênfase nos efeitos em nascidos vivos, através de estudos transversal observacional, quantitativo e analítico.

1.1 – O Vírus Zika, sua Transmissão e Aspectos Epidemiológicos

Identificado primeiramente no ano de 1947 em macacos *Rhesus*, o vírus Zika recebeu este nome em referência à floresta Zika em Uganda, no continente africano, onde foi encontrado durante pesquisas sobre o vírus da febre amarela (DICK; KITCHEN; HADDOW, 1952). A seguir, identificaram-se infecções em humanos, passando a ser isolado em diferentes países da África e finalmente causando surtos a partir do século XX, especialmente nas Ilhas Yap e depois na Polinésia Francesa (WEAVER et al., 2016).

O vírus Zika é um Arbovírus, que pertence ao gênero Flavivírus, família *Flaviviridae*. Até o momento, estudos relatam duas principais linhagens do ZIKV, sendo uma originária do continente Asiático e outra Africana. De acordo com análises filogenéticas e de relógio molecular foi mostrado que a introdução do ZIKV nas Américas pode ter ocorrido estimadamente entre maio e dezembro de 2013, ou seja, mais de 12 meses antes de sua detecção no Brasil (FARIA et al., 2016).

A transmissão do vírus ocorre pela picada do mosquito infectado da espécie *Aedes* (*Aedes albopictus* ou *Aedes aegypti*), no entanto alguns Anopheles, Eretmapodites, espécies de *Culex* e *Mansonia* também foram hipoteticamente considerados como vetores potenciais na transmissão do vírus da Zika (DIAGNE, 2015; SONG et al., 2017).

Existe ainda a possibilidade da transmissão do ZIKV por meio de relação sexual, transfusão sanguínea e transmissão vertical (mãe para o filho durante a gravidez)(SONG et al., 2017).

Aproximadamente 75 a 85% dos casos de infecção pelo vírus da Zika são assintomáticos (GROSSI-SOYSTER; LABEAUD, 2017). A apresentação clínica da infecção por ZIKV é difícil de determinar, uma vez que a sintomatologia é frequentemente semelhante a das infecções por Dengue (DENV) e Chikungunya (CHIKV). A infecção geralmente apresenta um ou mais dos seguintes sintomas: febre baixa, artralgia, erupção cutânea, cefaléia, prurido, hiperemia conjuntival e mialgia (IOOS et al., 2014; SONG et al., 2017).

A viremia de ZIKV ocorre entre 3 e 5 dias após o início dos sintomas (CAMPOS et al., 2015)(IOOS et al., 2014). Suspeita-se que muitos casos sejam assintomáticos, o que prejudica as estimativas de taxa de incidência da infecção (IOOS et al., 2014). Estima-se que em 2015 entre 440.000 e 1.300.000 casos de infecções pelo ZIKV tenham ocorrido no Brasil(HEUKELBACH; WERNECK, 2016)(RELICH; LOEFFELHOLZ, 2017). O diagnóstico da infecção por ZIKV é tipicamente feito por RT-PCR de RNA isolado a partir de amostras de sangue de pacientes colhidas até cinco dias após o início dos sintomas. Diagnósticos baseados em testes imunológicos através da determinação de IgM e IgG séricos ainda são questionáveis, pois apresentam muita probabilidade de reação cruzada com infecções prévias por outros flavivírus (RELICH; LOEFFELHOLZ, 2017).

A detecção do vírus, RNA viral e antígenos nos tecidos cerebrais de casos com infecção congênita por ZIKV e tecidos placentários de abortos precoces foram achados que forneceram evidências da ligação direta entre a infecção pelo ZIKV e as anomalias que estavam sendo visualizadas nos bebês, dentre elas microcefalia e artrogripose, além dos casos de aborto espontâneo(BRASIL MARTINES et al., [s.d.]). Estudos

mostraram também o aumento da incidência de uma doença autoimune grave que afeta o sistema nervoso, a Síndrome de Guillain-Barré, a partir de 2013 após infecção pelo ZIKV (SONG et al., 2017; WEAVER et al., 2016)

1.2 – Microcefalia e Síndrome Congênita por Vírus Zika

1.2.1 – Microcefalia

Incluindo etiologias genéticas e ambientais, a microcefalia é um diagnóstico heterogêneo (SCHULER-FACCINI et al., 2017). A maioria das diretrizes atuais definem microcefalia como uma circunferência occipito-frontal, ou perímetro cefálico (PC) abaixo do percentil 3 ou inferior a dois desvios padrão (DP) em relação à média da população, e a microcefalia grave é o termo usado para uma PC inferior a 3 DP (CLARA DE MAGALHÃES-BARBOSA et al., 2016).

As medidas de PC são consideradas importantes, pois refletem indiretamente o tamanho do cérebro e podem conjecturar anomalias em seu desenvolvimento. Deve ser feita distinção entre microcefalia primária, na qual o PC anormal é observado no nascimento e microcefalia secundária ou tardia, que se desenvolve no período pós-natal (ASHWAL et al., 2009).

O diagnóstico de microcefalia depende de um limite de corte arbitrário que define um desvio aceitável a partir da média em tabelas de referência. Assim não é uma linha divisória absoluta entre o normal e anormal. Várias considerações devem ser consideradas quando se discute a identificação de casos microcefalia. Em primeiro lugar, o PC é um sinal clínico e não um diagnóstico em si, e técnicas de medição adequadas são necessários. Em segundo lugar, o ponto de corte e as curvas usadas como critério para definição de microcefalia podem ter um impacto significativo sobre o número de casos. Isto é ilustrado pela mudança significativa no número estimado de casos suspeitos de microcefalia no Brasil quando se utilizaram diferentes critérios diagnósticos. Em terceiro lugar, o PC pode não ser confiável durante os primeiros dias de vida

devido à presença de alterações normais nas suturas e edemas. Assim o PC medido deve ser confirmado 24 horas após o nascimento.

Portanto, uma investigação clínica e genética refinada e detalhada de crianças nascidas com microcefalia no Brasil é uma questão importante. Nesse momento, há um debate sobre qual seria a quantidade real de aumento de casos de microcefalia atribuídos à infecção pelo ZIKV. Isso ocorre parcialmente devido às alterações na definição de microcefalia (ponto de corte do perímetro cefálico), e ao aumento da conscientização das equipes de saúde levando ao aumento de reporte dos casos de etiologia previamente existentes, como outras infecções congênicas como a sífilis, a síndrome do álcool fetal e condições genéticas que incluem microcefalia (isolada ou sindrômica) (SCHULER-FACCINI et al., 2016).

1.2.2 – Síndrome da Infecção Congênita por Vírus Zika

A associação entre infecções maternas e anomalias congênicas é muito reconhecida, principalmente quando ocorre durante as primeiras 12 semanas de gestação. A maioria dessas infecções são associadas com danos cerebrais característicos, incluindo microcefalia, calcificações cerebrais, ventriculomegalia, anomalias de migração cortical, alterações de substância branca e hipoplasia cerebelar (SCHULER-FACCINI et al., 2016).

A vacinação efetiva no Brasil erradicou algumas potenciais infecções congênicas malformativas como a rubéola. A possibilidade de causa-efeito foi baseada na associação temporal e geográfica do surto de zika seguido pelo aumento do número de crianças com registro de microcefalia ao nascimento, e história materna de rash cutâneo/febre principalmente durante o primeiro trimestre gestacional. Além disso, as imagens cerebrais desses bebês (ultrassonografia, tomografia ou ressonância) consistentemente mostraram lesões características de infecções congênicas: calcificações cerebrais e pobre desenvolvimento cerebral. Seguindo esses alertas epidemiológicos, diversos trabalhos

apoando essa possível associação começaram a ser publicados (SCHULER-FACCINI et al., 2016).

Através da experiência no atendimento de crianças nascidas com microcefalia desde agosto de 2015 no Brasil, foi observado um fenótipo unificado que inclui não somente as características gerais de infecções congênitas, mas achados dismorfológicos específicos que podem definir o fenótipo da embriopatia por Zika (DEL CAMPO et al., 2017; SCHULER-FACCINI et al., 2016).

Outros artigos também indicaram que crianças nascidas com perímetro cefálico dentro da normalidade (portanto sem microcefalia) podem ter alterações neurológicas ou de imagem cerebral não detectadas no período neonatal (VAN DER LINDEN et al., 2016).

Estudos recentes, demonstraram que o risco de ocorrência de microcefalia grave está relacionado com as infecções pelo ZIKV ocorridas durante o primeiro (01 a 13 semanas) ou segundo (14 a 27 semanas) trimestre de gestação; E que defeitos congênitos associados à infecção pelo ZIKV foi de 12,7% quando ocorrido no primeiro trimestre, 3,6% no segundo e 5,3% no terceiro trimestre (HONEIN, 2018).

Em Pernambuco, oito fetos/recém nascidos com microcefalia, nascidos de mães com síndrome ZIKV congênita, confirmada, foram submetidos a exames de neuroimagem pré e pós natal (Ultrassonografia, Tomografia Computadorizada ou Ressonância Magnética). Nas imagens de Ultrassonografia (US) realizadas durante o pré-natal, dentre os oito fetos/neonatos, sete apresentaram microcefalia grave (87,5%) e alterações tais como, ventriculomegalia e calcificações estavam presentes em todos os fetos/neonatos. Todos os casos de microcefalia, com exceção de um, foram confirmados no momento do nascimento, onde a média da idade gestacional (IG) e perímetro cefálico (PC), no momento do parto, foram de 38 semanas e 30,2 cm, respectivamente. No período pós-natal, sete recém-nascidos foram submetidos a tomografias computadorizadas (TC) ou ressonância magnética (RM) de crânio. Todos os resultados de neuroimagem apresentavam calcificações periventriculares e/ou parenquimatosas, ventriculomegalia simétrica ou assimétrica, paquigiria e redução da sulcação e giro. (PIRES et al., 2018)

Nos Estados Unidos, aproximadamente 5% das gestantes com suspeita de infecção por ZIKV e 10% do subgrupo de gestantes com diagnóstico confirmado por exames laboratoriais, pra infecção por ZIKV, tiveram um feto ou bebê com Síndrome da Infecção Congênita por ZIKV. Estimou-se um risco de 15% na ocorrência de defeito congênito quando a infecção, já confirmada por exames, ocorreu no primeiro trimestre da gestação (HONEIN, 2018).

Em dezembro de 2015, pesquisadores da Fundação Altino Ventura, em Recife, Brasil em parceria com pesquisadores da Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP) e Hospital Universitário Oswaldo Cruz (HUOC), organizaram um multirão multidisciplinar, onde foram examinados 55 recém-nascidos, dos quais 40 recém-nascidos com microcefalia e outras manifestações neurológicas, com sorologia negativas para outras infecções congênicas; 55,6% dos recém-nascidos apresentarem manifestações oculares, tais como cicatrizes, manchas de pigmentação na região macular, hipoplasia do nervo óptico e palidez do nervo óptico. Em Salvador, Bahia, em um estudo parecido, alterações oculares semelhantes foram relatadas em 34,5% dos recém-nascidos afetados. Vale reforçar que, naquela época (2015), não havia nenhuma sorologia para ZIKV no Brasil, sendo assim, um diagnóstico pressuposto de síndrome congênita pelo vírus Zika foi atribuído a esses recém-nascidos tanto de Recife quanto de Salvado (VENTURA; VENTURA; BELFORT, 2018).

1.3 – Efeitos tardios em crianças sem microcefalia

Diferentes autores relataram que nem todos os bebês com a síndrome da zika congênita nascem com microcefalia, mas podem ter anomalias cerebrais como calcificações ou desenvolver problemas mais tarde, tais como convulsões, hidrocefalia, e microcefalia pós-natal (DEL CAMPO et al., 2017; SCHULER-FACCINI et al., 2016).

Um grupo de pesquisadores analisaram retrospectivamente, resultados de ressonância magnética e tomografia computadorizada do cérebro de crianças menores de um ano, realizadas em uma Clínica de

Radiologia, em Recife, entre dezembro de 2015 e novembro de 2016. Em um primeiro momento essas imagens foram divididas em três grupos: o primeiro grupo representado pelos pacientes saudáveis; o segundo grupo pelos casos inespecíficos ou os quais não haviam relação com o ZIKV; e o terceiro grupo pelos casos de alterações de neuroimagem compatíveis com síndrome congênita pelo vírus Zika. Por sua vez, esse último grupo foi subdividido em outros três grupos, sendo o primeiro grupo composto por crianças que nasceram com microcefalia; o segundo grupo correspondendo às crianças que desenvolveram microcefalia alguns meses após o nascimento; e o terceiro grupo, crianças sem microcefalia (nesse estudo, os pesquisadores realizaram a classificação de microcefalia embasados no Intergrowth-21st). Entre os 77 lactentes que realizaram exames de neuroimagem, 24,6% tinham síndrome congênita por vírus Zika; sendo que desses, 11,7% nasceram com microcefalia, 9,1% desenvolveram microcefalia pós parto e 3,9% não tinham microcefalia. Crianças com microcefalia ao nascimento quando comparadas a crianças sem microcefalia, mostraram diferenças nas seguintes alterações: redução do volume cerebral, calcificações fora das junções cortico-subcorticais, alterações do corpo caloso, ventriculomegalia moderada a grave, aumento de espaço extra-axial, aumento do volume cisterna magna (alteração ausente em crianças sem microcefalia) e polimicrogiria, única alteração presente em lactentes sem microcefalia. (ARAGAO et al., 2017). A polimicrogiria é uma malformação da organização cortical que se caracteriza por múltiplos giros separados por espessos e rasos sulcos (TEIXEIRA, [s.d.]).

As crianças que nasceram com microcefalia apresentaram as alterações descritas na literatura, calcificações cerebrais, ventriculomegalia, anomalias de migração cortical, alterações da substância branca e hipoplasia cerebelar, com exceção da polimicrogiria (SCHULER-FACCINI et al., 2016).

Nas crianças com microcefalia pós nascimento, as únicas alterações não observadas foram um padrão giral simplificado e calcificações da junção córtico-subcortical. Os lactentes sem microcefalia (normocefalia) apresentaram polimicrogiria frontal assimétrica, calcificações na junção

córtico-subcortical, ventriculomegalia leve e mielinização tardia (ARAGAO et al., 2017).

Crianças que, embora, tenham nascidas com o perímetro cefálico dentro dos padrões de normalidades, mas que foram expostas ao vírus da Zika, ainda durante a gestação, devem ser monitoradas a longo prazo, devido a relação com déficits neurocognitivos (WALDORF et al., 2018).

1.4 – Patogênese

O Zika Vírus é um Arbovírus, da família *Flaviviridae*, do gênero *Flavivírus* está relacionado aos vírus da dengue, febre amarela, Chikungunya. O Zika é um vírus RNA de fita-simples com 10.794 kilobases, com duas regiões não codificantes e uma fase longa de leitura que codifica uma poliproteína. (NUNES et al., 2016). Em Campinas, pesquisadores do Laboratório Nacional de Biociências, elucidaram a estrutura molecular do vírus da zika. O grupo composto por 20 pesquisadores estudaram a camada externa do vírus da Zika, chamada de envelope. Essa camada é formada por um conjunto de proteínas, cujo agrupamento das mesmas, dá o formato esférico à superfície do vírus. Essas proteínas são as responsáveis em permitir que as células do nosso organismo reconheçam e identifiquem o vírus, fazendo com que o nosso sistema imunológico produza anticorpos específicos contra o vírus (COSTELLO et al., 2016)

Após comparação com outras arboviroses, como a dengue, febre amarela e a encefalite japonesa, observou-se que a estrutura do vírus Zika, mostrou-se parecida com a da DENV tipo 1. Essa informação é fundamental para o desenvolvimento de testes diagnósticos, de anticorpos e de vacina contra o vírus Zika (COSTELLO et al., 2016)

O ZIKV é um vírus altamente neurotrópico, atingindo em menor grau, as células neuronais em todos os estágios de maturidade, mas, especialmente as células progenitoras neurais. A embriogênese cerebral quando provocada por uma cerebrite viral pode acarretar em microcefalia e outras alterações neurológicas (COSTELLO et al., 2016)

2. Justificativa

A epidemia da febre por vírus Zika no Brasil fez com que se identificasse este agente biológico como um novo e potente teratógeno para humanos. A relação causal com a microcefalia já está estabelecida, mas há uma série de questões ainda em aberto para as quais este trabalho procura contribuir, especificamente sobre quais os riscos de desfechos adversos em mulheres com exposição ao vírus Zika durante a gravidez.

Nem todas as mulheres que tiveram a infecção no período gestacional tiveram crianças com microcefalia. Os fatores que modulam este risco são objeto de debate. Finalmente ainda existe a questão de saber se as crianças sem microcefalia podem ter outras complicações de saúde como baixo peso ao nascimento, prematuridade ou efeitos pós-natal em longo prazo (este último fora do escopo deste trabalho). Desta forma, procuramos estudar uma comunidade inteira definida: uma cidade de médio porte no interior de um estado até então ainda pouco estudado nesta epidemia, o Mato Grosso, com os objetivos especificados na próxima secção.

3. Objetivos

3.1 – Objetivo Geral

Descrever a epidemia por Zika vírus em uma cidade brasileira de médio porte afetada durante o primeiro semestre de 2016, com ênfase sobre os efeitos em recém-nascidos.

3.2 – Objetivos específicos

- a) Caracterizar uma amostra de recém-nascidos nos hospitais da cidade de Tangará da Serra, no ano de 2016, por meio de questionário, antropometria, exame dismorfológico e neurológico estruturado.
- b) Caracterizar fatores de risco associados à infecção materna.
- c) Caracterizar os recém-nascidos de mulheres expostas e um grupo controle quanto aos desfechos adversos: microcefalia, baixo peso ao nascimento, prematuridade e outras anomalias.

4. Metodologia

4.1 – Delineamento do Estudo

Trata-se de um estudo transversal observacional, quantitativo e analítico.

4.2 – Seleção do Município para estudo.

Para seleção de municípios elegíveis para realização do presente estudo, foi realizado um levantamento dos 10 municípios do estado de Mato Grosso com maior incidência de casos suspeitos de febre pelo vírus Zika no ano de 2016, segundo dados disponibilizados pela Secretaria de Vigilância em Saúde do Ministério da Saúde

Considerou-se, também, o número absoluto de casos suspeitos e os registros da doença em gestantes, de acordo com o trimestre de gestação de ocorrência. Além disso, informações complementares foram obtidas a partir do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística – IBGE (população total), do Sistema de Informações de Nascidos Vivos – SINASC (média de nascimentos no período de 2004 a 2014), do Cadastro Nacional dos Estabelecimentos de Saúde do Brasil – CNES (número de hospitais e maternidades). Tais informações são apresentadas na **tabela 1**.

Foram estabelecidos os seguintes critérios de elegibilidade para seleção do município: 1º- ser um município de médio porte, com população entre 50 e 100 mil habitantes; 2º- ter entre 1.000 e 2.000 nascimentos por ano, o que representaria cerca de 500 a 1.000 nascimentos nos seis meses de realização do estudo; 3º- ter apresentado alta incidência de infecção pelo vírus Zika no primeiro semestre de 2016; 4º- apresentar número de hospitais-maternidade inferior a 5, o que tornaria viável a identificação de todos os partos realizados no município no período em estudo; e 5º- ter menor distância em relação à capital do estado, o que facilitaria a logística do estudo.

Tabela 1 – Características dos 10 municípios do estado de Mato Grosso com maior incidência de febre pelo vírus Zika no ano de 2016.

Características	Lucas do Rio Verde	Barra do Garças	Tangará da Serra	Sinop	Cáceres	Primavera do Leste	Sorriso	Várzea Grande	Cuiabá	Rondonópolis
Ranking de incidência de Zika (2016) ¹	13	25	55	113	190	191	197	208	238	847
População total ²	57285	58398	94289	129916	90518	57423	80298	268594	580489	215320
Média de nascidos vivos (2004-2014) ³	821	873	1400	2191	1653	980	1227	4696	9629	3460
Número de casos suspeitos de Zika (2016) ¹	1433	1123	1204	972	428	271	359	1170	2196	81
Incidência de Zika (2016) ¹	2502	1923	1277	748	473	472	447	436	378	38
Número de gestantes com suspeita de Zika (2016) ¹	53	37	97	43	8	37	108	30	425	13
1º trimestre	17	13	35	13	0	11	23	11	82	4
2º trimestre	15	12	30	12	2	17	38	11	169	4
3º trimestre	18	10	31	16	2	9	47	3	162	5
Número de hospitais/maternidades ⁴	1	3	3	4	3	4	5	5	25	5

¹ Dados da Coordenação Geral do Programa Nacional de Controle da Dengue (CGPNCD/SVS/MS).

² Dados do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE).

³ Dados do Sistema de Informações de Nascidos Vivos (Sinasc/SVS/MS).

⁴ Ministério da Saúde - Cadastro Nacional de Estabelecimento de Saúde – CNES (abril/2016)

Com base nos critérios de elegibilidade, selecionou-se o município de **Tangará da Serra**, localizado na região sudoeste mato-grossense, distante cerca de 250 km de Cuiabá, a capital do estado.

A população estimada para 2015 era de 94.289 habitantes, sendo a principal cidade de sua microrregião, com cerca de 3% da população do estado de Mato Grosso. Da população total de Tangará da Serra, 90% reside na área urbana, o que representa 25.581 domicílios particulares permanentes.

4.3 – Sujeitos de pesquisa

A população alvo foi constituída por indivíduos que nasceram na área urbana de Tangará da Serra, do dia 01 de janeiro a 31 de dezembro de 2016, e que permanecem como residentes na época da coleta de dados, a ser realizada durante o ano de 2017.

A amostra foi ponderada, incluindo: (a) todos os RNs com perímetro cefálico (PC) abaixo de -2 desvios-padrão (microcefalia); (b) todos aqueles RNs cujas mães tiveram Zika confirmada por RT-PCR; (c) 10% daqueles RNs apresentando perímetro cefálico acima de -1 desvio-padrão para idade e sexo, de acordo com a padrão antropométrico Intergrowth, foram selecionados como controles do estudo. Este grupo foi selecionado aleatoriamente da seguinte forma: a cada dez nascimentos, o décimo era escolhido como controle. No caso de que esta criança correspondesse a algum dos critérios de inclusão de expostos, automaticamente o próximo era escolhido.

4.4 – Desfechos

1. Microcefalia
2. Anomalias morfológicas cerebrais
3. Alteração clínica neurológica
4. Outras anomalias físicas (artrogripose, alterações oculares e faciais)
5. Baixo peso e comprimento ao nascimento

Para caracterização dos achados físicos e neurológicos em RNs foi utilizado um protocolo clínico de exame dirigido (**anexo 1**). Nos casos de bebês com microcefalia ou alteração neurológica no exame clínico, foi realizado a Ultrassonografia Transfontanelar (USGTF). Foi realizada a Ressonância Nuclear Magnética de crânio quando não foi possível realizar a USGTF ou com alterações neste exame (**tabela 2**).

Tabela 2 – Principais alterações sugestivas de infecção congênita observadas em exames de imagem.

Exames	Principais alterações observadas
<p>Ultrassonografia transfontanelar (USGTF)</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Atrofia cortical difusa • Encefalomalácia • Calcificações encefálicas • Ventriculomegalia ex-vácuca • Agenesia-Disgenesia de corpo caloso • Atrofia do corpo caloso com calcificação • Atrofia de cerebelo com espessamento do tentório
<p>Ressonância Nuclear Magnética (RNMG)</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Calcificações no parênquima encefálico: predominam em situação córtico-subcortical, tálamos e núcleos da base. Calcificações periventriculares são vistas, mas esta não é a localização mais frequente, ao contrário do que é descrito nas infecções pelo CMV. O número das calcificações é bastante variável e aparentemente é independente das demais alterações. • Ventriculomegalia: na grande maioria dos casos parece decorrer de perda de volume do parênquima, e não de hidrocefalia. Há comprometimento mais frequente dos ventrículos laterais, mas os demais ventrículos também podem estar dilatados. • Malformação do desenvolvimento cortical: É sem dúvida outra alteração muito frequente. Nos cérebros mais comprometidos há nítida espectro de lissencefalia: agiria, paquigiria, o que deve ocorrer em aproximadamente 20% dos casos. Em muitos casos, talvez a maioria,

há apenas alargamento das fissuras sylvianas, possivelmente pela presença de polimicrogiria.

- **Hipoplasia do tronco cerebral e cerebelo:** Talvez menos frequente que as outras alterações. Nos casos mais graves há uma hipoplasia muito acentuada destas estruturas, mas na maioria há apenas hipoplasia do verme cerebelar. Em pelo menos dois casos, dentre aproximadamente 80, foi identificada uma má-formação de Dandy-Walker.
- **Alteração da atenuação da substância branca:** são vistas áreas hipoatenuantes na substância branca e, em alguns poucos casos, foram vistos cistos subcorticais.

Fonte: Protocolo de vigilância e resposta à ocorrência de microcefalia e/ou alterações do sistema nervoso central (SNC), do Ministério da Saúde (2016).

4.5 – Coleta de dados e Procedimentos

A **tabela 3** apresenta os procedimentos que foram realizados, assim como as informações que foram obtidas por meio da realização de cada procedimento.

Tabela 3 – Descrição dos instrumentos e exames que foram realizados

Procedimentos	Descrição	Informações a serem obtidas
Entrevista	Aplicação de questionário estruturado por entrevistadores treinados	<ul style="list-style-type: none"> • Demográficas • Socioeconômicas • Relativas ao pré-natal e parto • História familiar de microcefalia ou anomalias congênitas • Histórico de exantema e de febre pelo vírus Zika
Avaliação antropométrica	Medidas padronizadas	<ul style="list-style-type: none"> • Peso ao nascer • Comprimento ao nascer • Perímetro cefálico
Exame clínico Dismorfológico e Neurológico	Avaliação clínica por profissionais de saúde através do protocolo padronizado	<ul style="list-style-type: none"> • Desproporção craniofacial • Prematuridade • Restrição de crescimento intrauterino • Alteração neurológica neonatal (reflexos, adaptação, espasticidade)
Exames laboratoriais¹	*Coleta de sangue (soro) da mãe e do recém-nascido para pesquisa de STORCH ² , e IgM e IgG de ZIKV	<ul style="list-style-type: none"> • Infecção congênita por STORCH, ZIKV

¹ Segundo recomendações do Protocolo de vigilância e resposta à ocorrência de microcefalia e/ou alterações do sistema nervoso central (SNC), do Ministério da Saúde (2016) – Disponível em: portalsaude.saude.gov.br/images/pdf/2016/janeiro/22/microcefalia-protocolo-de-vigilancia-e-resposta-v1-3-22jan2016.pdf

² STORCH = sífilis, toxoplasmose, rubéola, citomegalovírus e herpes vírus.

4.6 – Logísticas de Campo

A coleta de dados foi realizada através de consultas pré-agendadas em unidades de saúde do município para realização dos procedimentos, sendo disponibilizado transporte.

Foram agendadas reuniões periódicas com as equipes de coleta, com o objetivo de esclarecer dúvidas, pontuar as dificuldades encontradas, suprimento de material, revisão dos questionários e outras circunstâncias referentes ao trabalho de campo.

4.7 – Processamento e análise dos dados

Os questionários foram coletados em papel e, logo após, digitados. Posteriormente, foram verificadas e corrigidas as inconsistências da digitação, constituindo-se o banco de dados final para análise.

Inicialmente, a amostra foi descrita quanto às características demográficas e clínica, incluindo exames de imagem e laboratoriais.

As variáveis categóricas foram sumarizadas por meio de frequências absolutas e relativas e as variáveis contínuas por meio de médias e intervalos de confiança a 95% (IC95%) ou medianas e intervalos interquartis (IQR), dependendo do resultado do teste de Shapiro-Wilk da avaliação do tipo de distribuição. Para avaliar diferença estatística entre as variáveis contínuas utilizou-se o teste t não pareado ou seu análogo não paramétrico, teste Mann-Whitney.

O teste qui-quadrado ou exato de Fisher foram utilizados para avaliar a existência de associação estatística entre variáveis categóricas

e a razão de prevalência (RP) foi utilizada como medida da força desta associação. Para determinar o efeito independente das variáveis exploratórias sobre a variável resposta foi utilizada a regressão de Poisson com variância robusta para ajustar as covariáveis, as variáveis selecionadas para este modelo tiveram valor de $p < 0,20$ na análise bivariada ou plausibilidade biológica.

Todas as análises foram realizadas por meio do software Stata Statistical Software® 13.0 (College Station, Texas, Estados Unidos) e foi considerado como significativo p-valor $< 0,05$ no teste bicaudal.

4.8 – Considerações Éticas

Este projeto já foi submetido e aprovado quanto a seus aspectos metodológicos e éticos pelos Conselhos de Ética em Pesquisa do HCPA e UNEMAT e registrado na Plataforma Brasil com o número CAAE: 56176616.2.1001.5327. Todos os pais ou responsáveis pelos RNs foram informados dos objetivos do projeto e convidados a assinar Termo de Consentimento Livre e Esclarecido. Todos os pacientes investigados já foram devidamente notificados aos órgãos de saúde competentes segundo o Protocolo do Ministério da Saúde e estão inseridos em um fluxo de investigação e tratamento posterior. Aconselhamento individualizado foi oferecidos para os participantes do estudo que assim o desejaram.

4.9 – Riscos

A coleta de sangue levou a um pequeno desconforto na picada da agulha. O presente estudo apresentou outros riscos inerentes a abordagens desta natureza, tais como quebra de confidencialidade e privacidade. No entanto, houve garantias fornecidas pelo coordenador do estudo de que os danos previsíveis, tais como os acima referidos, foram evitados.

5. Resultados

5.1 – Características gerais dos recém nascidos: prevalências de microcefalia

Em 2016 nasceram 1440 crianças no município de Tangará da Serra, sendo seis com microcefalia (4,1/1.000). Em três crianças o fenótipo foi característico da síndrome congênita por ZIKV (descritos adiante). Nos outros três casos houve morte neonatal e não pudemos avaliar pessoalmente. A análise do registro fotográfico foi compatível com uma sequência malformativa chamada holoprosencefalia. Em dois outros casos de morte neonatal, não foi possível confirmar a etiologia. Assim, a prevalência mínima estimada para a Síndrome Congênita por Vírus Zika neste período foi de 2,0/1.000 nascimentos e responsável por 50% dos casos de microcefalia ocorridos neste ano.

Examinamos também 41 recém-nascidos cujas mães tiveram infecção por ZIKV confirmada por PCR durante a gestação cujos bebês tinham perímetro cefálico normal ao nascimento. Considerando apenas os expostos a prevalência de SZC ao nascimento foi de 3/44 ou 6,8%.

O grupo controle foi constituído por 97 recém-nascidos com perímetro cefálico normal ao nascimento, escolhidos aleatoriamente.

Assim, foram avaliados 141 nascidos vivos, cujas principais características estão apresentadas na **tabela 4**. De particular interesse nesta tabela é a presença confirmada de infecção pré-natal por ZIKV em 3,1% das gestantes (44/1.440). Também se observa que a infecção por ZIKV em mulheres grávidas ocorreu nos três trimestres gestacionais, mas com uma proporção menor no primeiro trimestre (21,9%). As mães dos três casos confirmados de síndrome congênita por ZIKV foram assintomáticas e o diagnóstico de infecção foi, portanto, retrospectivo e baseado no diagnóstico do recém-nascido.

Tabela 4 – Características da amostra de recém-nascidos (n=141).

Características	N	%
Sexo		
Masculino	83	58,9
Infecção materna por Zika na gravidez		
Sim	44	31,2
Microcefalia	3	
Perímetro cefálico normal	41	
Não	97	68,8
Idade materna		
Até 19 anos	9	6,4
20 a 35 anos	118	83,7
36 ou mais	14	9,9
Trimestre dos sintomas de Zika: expostos		
1º	09	21,9
2º	19	46,3
3º	13	31,7
Assintomáticos	03	-
Idade gestacional		
< 37 semanas	26	18,4
≥ 37 semanas	115	81,6
Peso escore Z		
< -2 Z	1	0,7
-2 Z e +2 Z	135	95,8
> +2 Z	5	3,5
Comprimento escore Z		
< -2 Z	3	2,1
-2 Z e +2 Z	132	93,6
> +2 Z	6	4,3
PC escore Z		
< -2 Z	3	2,1
-2 Z e +2 Z	121	85,8
> +2 Z	17	12,1
PC na avaliação escore Z		
< -2 Z	5	4,2
-2 Z e +2 Z	105	89,0
> +2 Z	8	6,8
Consanguinidade entre os pais	19	13,5
História familiar de malformações	1	0,7
História familiar de microcefalia	1	0,7
Uso materno de álcool	31	22,0
Uso materno de drogas	1	0,7
Uso materno de cigarro	7	5,0
Dengue gestacional	2	1,4

5.2 – Comparações entre nascidos vivos expostos ao ZIKV e os controles não expostos.

A **tabela 5** apresenta a comparação das seguintes variáveis entre os nascidos vivos expostos e não-expostos: idade materna, idade gestacional, peso, comprimento e perímetro cefálico ao nascimento e idade, comprimento e perímetro cefálico na data do primeiro exame clínico. Foram excluídas as três crianças com microcefalia desta análise. Assim, observa-se que não houve diferença nas medidas ao nascimento, mas os bebês expostos foram examinados mais precocemente do que os não-expostos, o que resultou em medidas menores nos expostos. Como se mostrará posteriormente, quando se corrige para idade cronológica esta diferença desaparece.

Tabela 5 – Médias e intervalos de confiança a 95% de variáveis contínuas entre expostos e não-expostos (n=138).

Variáveis contínuas	Expostos ao ZIKV (n=41)	Não expostos ao ZIKV (n=97)	P
Idade materna, anos	27,7 (25,6-29,8)	28,8 (27,8-29,8)	0,29
Idade gestacional, semanas	38,1 (37,5-38,6)	38,0 (37,7-38,4)	0,96
Peso ao nascer, g	3087,3 (2954,6-3219,9)	3128,1 (3032,0-3224,3)	0,63
Perímetro cefálico, cm	34,2 (33,5-34,9)	34,5 (34,2-34,8)	0,33
Comprimento, cm	48,4 (47,8-49,1)	48,9 (48,4-49,3)	0,29
Idade na avaliação, meses	9,2 (7,4-11,1)	16,1 (14,4-17,8)	<0,01
Comprimento na avaliação, cm	69,9 (67,2-72,6)	77,2 (75,2-79,2)	<0,01
Perímetro cefálico na avaliação, cm	43,6 (42,4-44,9)	46,5 (45,9-47,2)	<0,01

5.3 – Análise bivariada dos fatores associados entre os grupos exposto e controle

A **tabela 6** mostra uma análise bivariada com as razões de prevalência de variáveis categóricas, comparativamente entre expostos e não-expostos.

Observa-se que mães com idade inferior a 20 anos apresentaram exposição ao ZIKV 2,3 vezes maior que mães com idade referência de 20 a 35 anos (RP+2,31; IC95 1,34-3,98; p=0,03)

Ainda que as médias de comprimento ao nascimento não tenham sido diferentes, bebês com comprimento inferior a dois escores Z apresentaram exposição ao ZIKV 2,2 vezes maior que aqueles com comprimento referência. Ainda que não tenha alcançado significância estatística, este resultado pode ser refletir um efeito sutil da infecção por zika. Por outro lado, a consanguinidade parental foi menor entre nascidos vivos com exposição ao ZIKV.

Nesta análise não se considerou o PC ao nascimento, pois presença de microcefalia ao nascimento era critério de exclusão do grupo controle. É importante observar que no grupo controle duas crianças apresentaram diminuição do perímetro cefálico durante o primeiro ano de vida (microcefalia secundária ou pós-natal). Um caso foi decorrente de anóxia neonatal (paralisia cerebral por problemas de parto) e em outro diagnosticou-se síndrome alcoólica fetal).

Tabela 6 – Análise bivariada dos fatores associados à exposição ao ZIKV durante a gestação de nascidos vivos em Tangará da Serra durante o ano de 2016

Fatores associados	Comparação entre os grupos		RP-bruta (IC95%)	P
	(Expostos)	(Controle)		
Sexo				
Masculino	27 (32,5)	56 (67,5)	1,11 (0,67-1,84)	0,68
Feminino	17 (29,3)	41 (70,7)	1,00	
Idade da mãe				
Até 19 anos	6 (66,7)	3 (33,3)	2,31 (1,34-3,98)	0,003
20 a 35 anos	34 (28,8)	84 (71,2)	1,00	
36 ou mais	4 (28,6)	10 (71,4)	0,99 (0,41-2,38)	0,98
Idade gestacional				
< 37 semanas	8 (30,8)	18 (69,2)	0,98 (0,52-1,85)	0,96
≥ 37 semanas	36 (31,3)	79 (68,7)	1,00	
Peso Z score				
< -2 Z	0	1 (1,00)	-	-
-2 Z e +2 Z	41 (30,4)	94 (69,6)	1,00	
> +2 Z	3 (60,0)	2 (40,0)	-	-
Comprimento ao nascimento score Z				
< -2 Z	2 (66,7)	1 (33,3)	2,20 (0,95-5,11)	0,07
-2 Z e +2 Z	40 (30,3)	92 (69,7)	1,00	
> +2 Z	2 (33,3)	4 (66,7)	1,10 (0,34-3,52)	0,87
História familiar de consanguinidade				
Sim	1 (5,3)	18 (94,7)	0,15 (0,02-0,99)	0,01
Não	43 (35,2)	79 (64,8)	1,00	
Uso materno de álcool				
Sim	11 (35,5)	20 (64,5)	1,18 (0,68-2,05)	0,56
Não	33 (30,0)	77 (70,0)	1,00	
Uso materno de cigarro				
Sim	1 (14,3)	6 (85,7)	0,44 (0,07-2,78)	0,32
Não	43 (32,1)	91 (67,9)	1,00	
Comorbidades nos RNs				
Sim	7 (50,0)	7 (50,0)	1,72 (0,95-3,09)	0,11
Não	37 (29,1)	90 (70,9)	1,00	
Perímetro cefálico na avaliação score Z				

< -2 Z	3 (60,0)	2 (40,0)	1,70 (0,79-3,65)	0,17
-2 Z e +2 Z	37 (35,2)	68 (64,8)	1,00	
> +2 Z	3 (37,5)	5 (62,5)	1,06 (0,42-2,71)	0,89

5.4 – Análises multivariada dos fatores associados a exposição do ZIKV.

Em análise multivariada (**tabela 7**), os nascidos vivos com histórico familiar de consanguinidade apresentaram um quarto de exposição ao ZIKV. Esta foi a única variável significativa.

Tabela 7 – Análise multivariada dos fatores associados à exposição ao ZIKV durante a gestação de nascidos vivos em Tangará da Serra durante o ano de 2016

Fator independente	RP-ajustada (IC95%)	p-valor
História familiar de consanguinidade		
Sim	0,25 (0,06-0,99)	0,05
Não	1,00	

Modelo ajustado por: sexo, idade da mãe, estatura Z score, comorbidades, perímetro cefálico z score e perímetro cefálico da avaliação z score.

5.5 – Descrição Clínica dos Casos com Microcefalia

Caso 1

Dados maternos: Mãe nega história familiar de consanguinidade, microcefalia, malformações congênitas, doenças genéticas, abortos e/ou morte precoce ou neonatal. Nega ainda, ter tido contato com agentes teratogênicos, tais como: álcool, drogas, tabaco/fumo, agrotóxicos, agentes químicos/poluentes, radiação ocupacional/exames/acidente;

Durante o período gestacional, mãe negou ter tido sinais e/ou sintomas como febre, rash/exantema, prurido, artralgia, outras arboviroses (Dengue, Febre Amarela e Chikungunya) e/ou ter sido vacinada para febre amarela durante a gestação. Durante o pré-natal foram realizados exames para Sífilis e Toxoplasmose todos negativos; Não foi realizado exame para Zika durante o período gestacional.

Em 02/09/2016 durante a gestação, realizou exame de imagem – ultrassonografia obstétrica, apresentando resultado alterado, sugestivo de infecção congênita, feto com baixo peso, perímetro cefálico abaixo do z score (-3), compatível com microcefalia.

No dia 27/09/2016, no puerpério imediato, foram realizados exames de sorologia para Sífilis e Zika, tendo como resultados, não reagente e não detectável, respectivamente.

Dados do recém-nascido: sexo masculino, nascido em setembro de 2016, parto normal, com 39 semanas de idade gestacional (a termo), APGAR 1' = 8 e 5' = 9. Ao nascimento apresentou as seguintes medidas antropométricas: peso 2550Kg (-1,7), 45cm de comprimento (-2,4) e 26cm de perímetro cefálico (-5,3), com destino ao alojamento conjunto após o parto.

O primeiro exame clínico realizado pela equipe do Projeto ocorreu aos 4 meses e 15 dias de idade. Apresentava peso 6,800kg (-0,57), 50cm de comprimento (-4,71), e 30cm de perímetro cefálico (-10,07).

Ao exame dismorfológico apresentou: microcefalia, desproporção craniofacial, fontanelas fechadas prematuramente, suturas palpáveis e cavalgadas/fusão desnivelada, fronte estreita com depressão frontal bilateral, proeminência supraorbitária acentuada, ponta occipital, depressão temporal, pele frontal e occipital em excesso, enrugamento frontal com choro, pregas epicânticas, estrabismo, ausência do frênulo lingual, hipertrofia alveolar secundária, excesso de pele corporal, camptodactilia com sulcos normais ou atenuados e prega palmar única.

Exame de fundo de olho: Hiperpigmentação da macula bilateral com palidez do nervo óptico.

Teste de emissões otoacústicas: Não realizado.

Exame de ultrassonografia craniana transfontanelar realizado com sete dias de vida apresentando microcefalia, ventrículos muito aumentados, atrofia acentuada de parênquima cerebral, calcificações parenquimatosas.

Exame neurológico com três meses de idade mostrando irritabilidade constante, sem interação com o ambiente e ausência de vocalização; hipertonia de membros com intensa rigidez e movimentos

distônicos, atraso na sustentação cefálica, reflexos primitivos presentes, hiperexcitabilidade nos reflexos.

CONCLUSÃO: Quadro clínico compatível com síndrome de zika congênita por critérios clínico-epidemiológicos

Caso 2

Dados maternos: Mãe nega história familiar de consanguinidade, microcefalia, malformações congênitas, doenças genéticas, abortos e/ou morte precoce ou neonatal. Nega ainda, ter tido contato com agentes teratogênicos, tais como: drogas, tabaco/fumo, agrotóxicos, agentes químicos/poluentes, radiação ocupacional/exames/acidente; Uso de bebida alcoólica (cerveja), em pequena quantidade nos finais de semana, “socialmente”.

Iniciou o pré-natal aos 7 meses de gestação, sendo G2, P1, A0, realizou 2 consultas de pré-natal, suplementação com sulfato ferroso e ácido fólico a partir do 7º mês de gestação. Realizado exame de sorologias: Rubéola (13/10/16), IgM não reagente e IgG reagente; Sarampo (13/10/2016), IgM não reagente e IgG reagente; Dengue (13/10/16); VDRL (13/10/16) não reagente.

Durante o período gestacional, mãe relata ter tido hiperemia conjuntival e ITU (Infecção do Trato Urinário) não tratada, aos 8 meses de gestação; Todavia nega sinais e/ou sintomas como febre, rash/exantema, prurido, artralgia, outras arboviroses (Dengue, Febre Amarela e Chikungunya) e/ou ter sido vacinada para febre amarela durante a gestação.

Dados do recém-nascido: sexo feminino, nascida em outubro de 2016, parto cesárea, com 39 semanas de idade gestacional (a termo), APGAR 1' = 7 e 5' = 8. Apresentou os seguintes dados antropométricos ao nascimento: peso 2.735kg (-1,1), 46cm de comprimento (-1,9), 26cm de perímetro cefálico (-5), com destino ao alojamento conjunto após o parto.

Realizou no dia 13/10/2016 coleta de líquido e Sangue para exame de RT-PCR para Zika, com resultados NÃO DETECTÁVEL tanto para 1ª amostra (líquor), quanto para a 2ª amostra (Soro).

A paciente foi ainda testada para IgM e IgG dengue, rubéola e sarampo no soro, com resultados negativos para estas infecções congênitas.

A primeira avaliação clínica foi realizada aos três meses e 27 dias de idade, com peso 6,400kg (0,01), 57cm de comprimento (-2,30), e perímetro cefálico 34,3cm (-8,33).

Ao exame dismorfológico apresentou: microcefalia, desproporção craniofacial, fontanelas fechadas prematuramente, suturas palpáveis e cavalgadas/fusão desnivelada, fronte estreita com depressão frontal bilateral, proeminência supraorbitária acentuada, ponta occipital e temporal, pele frontal e occipital em excesso, enrugamento frontal com choro, pregas epicânticas, estrabismo, ausência do frênulo lingual e fossetas em cotovelo (2/4).

Realizado exame de fundo de olho: teste de reflexo vermelho presente em ambos os olhos.

Teste de emissões otoacústicas: normal

Exame de ultrassonografia craniana transfontanelar realizado com 18 dias de vida mostrou ventriculomegalia, atrofia de parênquima cerebral, presença de calcificações parenquimatosas, periventriculares e talâmicas.

Exame neurológico com três meses de idade mostrando irritabilidade constante, hipertonia de membros, atraso na sustentação cefálica, atividade motora reduzida, reflexos primitivos presentes, hiperexcitabilidade nos reflexos, sem vocalização.

CONCLUSÃO: Quadro clínico compatível com síndrome de zika congênita por critérios clínico-epidemiológicos

Caso 3

Dados maternos: Mãe nega história familiar de consanguinidade, microcefalia, malformações congênitas, doenças genéticas, abortos e/ou morte precoce ou neonatal. Nega ainda, ter tido contato com agentes

teratogênicos, tais como: álcool, drogas, tabaco/fumo, agrotóxicos, agentes químicos/poluentes, radiação ocupacional/exames/acidente;

Durante o período gestacional, relata ter tido, febre, rash/exantema, prurido, artralgia, hiperemia conjuntival, artralgia, ITU (não soube informar o tempo certo que ocorreu). Nega outras arboviroses (Dengue, Febre Amarela e Chikungunya) e/ou ter sido vacinada para febre amarela durante a gestação. Realizou em 14/03/16 sorologia para Dengue: IgM não reagente; Coletado novo material para testagem de RT-PCR para ZIKV (soro e urina) com resultados não detectáveis para ambas as amostras. No dia 27/09/16, sorologia para: VDRL com resultado negativo; RT-PCR para Zika vírus- não detectável;

Com 31 semanas de gestação realizou USG obstétrica, apresentando como conclusão diagnóstica, resultado alterado sugestivo de infecção congênita (circunferência craniana abaixo do percentil 5, extensa área de alteração da ecogeneidade no hemisfério cerebral esquerdo, com aparente formação cística

Dados do recém-nascido: RN, sexo masculino, nascido em agosto de 2016, parto normal, com 37 semanas de idade gestacional (a termo), APGAR 1' = 8 e 5' = 9. Ao nascimento apresentou as seguintes medidas antropométricas: peso 2210Kg (-1,7), 45cm de comprimento (-1,6) e 29cm de perímetro cefálico (-3,1), com destino ao alojamento conjunto após o parto.

No dia 24/08/16 foram realizados vários exames com os seguintes resultados: RT-PCR (soro) para ZIKV não detectável; RT-PCR (líquor) para ZIKV não detectável; Rubéola IgM não reagente e IgG reagente; Sarampo IgM não reagente e IgG reagente; Dengue IgM não reagente;

A primeira avaliação clínica realizada pela equipe do Projeto ocorreu no dia 10.02.17, aos 5 meses e 7 dias de idade. Verificado medidas antropométricas, apresentando: peso 6,500kg (-0,78), 61cm de comprimento (-1,83) e 36,7cm de perímetro cefálico (-5,88)

Ao exame dismorfológico apresentou: microcefalia, desproporção craniofacial, fontanelas fechadas prematuramente, suturas cavalgadas/fusão desnivelada, frente estreita com depressão frontal bilateral, proeminência supraorbitária acentuada, ponta occipital e

temporal bilateral, pele frontal e occipital em excesso, pregas epicânticas, hipertrofia alveolar secundária, atraso de erupção dentária, fossetas em ambos os cotovelos e hálux com implantação próxima.

Teste de emissões otoacústicas: normal

Exame de ultrassonografia craniana transfontanelar realizado com 29 dias de vida mostrou ventriculomegalia, dilatação do terceiro ventrículo, presença de calcificações subcorticais e atrofia do parênquima cerebral.

Exame neurológico com seis meses de idade mostrando irritabilidade constante, sem interação com o ambiente, hipertonia de membros, atraso na sustentação cefálica, atividade motora reduzida, reflexos primitivos presentes, reflexo tônico-clônico assimétrico presente e hiperexcitabilidade nos reflexos.

CONCLUSÃO: Quadro clínico compatível com síndrome de zika congênita por critérios clínico-epidemiológicos

6. Discussão

O Brasil convive há pelo menos cinco anos com a presença do vírus Zika e com um aumento de casos de microcefalia relacionados com essa infecção há três anos. Entretanto, ainda há muito debate sobre qual seria o real aumento de casos de microcefalia efetivamente atribuídos à infecção pelo ZIKV. Assim, uma análise detalhada de crianças nascidas com microcefalia no Brasil é essencial para subsidiar esse debate. Este trabalho pretendeu fornecer dados confiáveis para responder qual o risco de uma gestante infectada ter um RN com microcefalia e/ou lesão cerebral em decorrência da infecção por ZIKV. Além disso, buscamos acessar os problemas de desenvolvimento de acordo com a presença da síndrome congênita por ZIKV e/ou microcefalia.

A escolha de uma cidade de porte médio, no interior em um estado ainda pouco estudado quanto ao impacto da epidemia por ZIKV permitiu que cobríssemos todos os nascimentos do ano de 2016, em um período praticamente concomitante ao surto por ZIKV naquele local. Por esta razão foi possível o diagnóstico confirmatório de infecção por ZIKV em 41 mulheres com sintomas.

No presente trabalho a ocorrência de seis casos de microcefalia congênita em 1440 nascidos vivos, implica em uma prevalência ao nascimento de 4.1/1.000, mas apenas a metade 2/1.000 foram confirmados como SZC.

Comparativamente, segundo o boletim epidemiológico da Secretaria de Vigilância em Saúde do Ministério da Saúde, de março a outubro de 2016, foram notificados 9.770 casos com suspeita ou diagnóstico de microcefalia no Brasil. Os maiores números de casos com microcefalia estavam na Região Nordeste com 1.730 (73,7%). Os estados com maior prevalência de microcefalia foram Pernambuco, com 392 casos (16,7%), Bahia com 335 (14,3%), e Rio de Janeiro com 234 (10%), somando 41% do total de casos confirmados no Brasil. (SAÚDE, 2017)

Entre agosto de 2015 e maio de 2016, em Recife, um grupo de pesquisadores coletou dados do sistema de informação de nascidos vivos do Brasil e do boletim de notificações de microcefalia. Dos 19.554 nascidos vivos, foram realizados o geocodificação de 17.990 recém-

nascidos, o equivalente a 92% dos nascidos vivos em Recife. Desses recém-nascidos, 202 (1%) foram classificados como tendo microcefalia. (SOUZA et al., 2018).

Na mesma época, um grupo de estudiosos latino-americano, os quais são colaboradores em estudos de malformação congênita, estimou uma prevalência histórica de microcefalia no Brasil de 0,02%. (SOUZA et al., 2018)

O Centro Oeste foi a segunda região a apresentar o maior coeficiente de prevalência de recém-nascidos com microcefalia, mas com apenas 3,1/10.000 mil nascidos vivos, quase cinco vezes menor quando comparado a região Nordeste. (MARINHO et al., 2016). O maior coeficiente de prevalência de recém-nascidos com microcefalia no Brasil verificado em municípios com mais de 500 mil habitantes, em parte, pode ser explicado pelo fato de a densidade demográfica dos municípios populosos favorecerem a transmissão de doenças de origem vetorial (MARINHO et al., 2016). Em Tangará da Serra, com aproximadamente 100.000 habitantes, a prevalência de microcefalia em nascidos vivos foi de 4,1/1.000, sendo a metade causada por ZIKV. Esta prevalência aumentada com relação aos dados de Marinho et al. (2016) pode dever-se ao fato que nosso estudo rastreou ativamente todos os nascimentos da cidade, evitando sub-registro. Outro fator pode se dever ao fato que o surto de ZIKV ocorreu mais tardiamente nesta região (final de 2015 e início de 2016).

No final de 2015 a Sociedade Brasileira de Genética Médica criou a SBGM Zika Embryopathy Task Force (SBGM-ZETF) com a finalidade de descrever o fenótipo dos casos incidentes de infecção pelo ZIKV em gestantes, assim como entender os mecanismos que levam as características observadas, e coletar dados sobre a história natural do distúrbio. Em janeiro de 2016, foram descritos brevemente, as principais características fenotípicas de 35 bebês, levando em consideração achados físicos, neurológicos e de neuroimagem, sugerindo um fenótipo específico que além de incluir estendia-se além da microcefalia. (SCHULER-FACCINI et al., 2016). Em 2017, Del Campo et al. aumentaram este grupo para 83 crianças, todas com imagem cerebral (tomografia computadorizada e/ou ressonância magnética) consistente

com a infecção pré-natal pelo vírus Zika. O objetivo principal era a caracterização do fenótipo de recém-nascidos com microcefalia devido à infecção congênita pelo ZIKV e o delineamento do espectro fenotípico desse teratôgeno ainda pouco conhecido. O estudo embasou-se na avaliação clínica e de neuroimagem realizadas em bebês nascidos no período de julho de 2015 a março de 2016. Diante das observações detalhadas das características dismorfológicas e neurológicas desses lactentes, foram propostos mecanismos e aspectos temporais das disfunções cerebrais e a sequência de anomalias de desenvolvimento que podem ocorrer após a infecção intrauterina pelo zika vírus (DEL CAMPO et al., 2017).

Em nosso estudo, a aparência geral de microcefalia acompanhada de desproporção craniofacial, frente estreita, ponta occipital, proeminência supraorbitária acentuada, enrugamento frontal e occipital, pregas epicânticas, estrabismo, ausência de frênulo lingual, hipertrofia alveolar e excesso de pele corporal foram identificadas nos três bebês. O estrabismo esteve presente em dois dos examinados e apenas uma criança apresentou camptodactilia. Diante destas características clínicas, pudemos diagnosticar claramente a presença do espectro fenotípico da SCZ em nossos pacientes. (DEL CAMPO et al., 2017)

Para demonstrar o espectro fenotípico da SCZ utilizamos as imagens cedidas pelos autores, Del Campo et al., 2017. As figuras foram categorizadas baseando-se em características dismórficas específicas. Nas **figuras 1 e 2**, observa-se características disfórmicas relacionadas ao rosto; Na figura 3 relacionada a forma do crânio; A figura 4 está relacionada a redundância da pele do couro cabeludo e do corpo; e a figura 5 relacionada a modelagem e espirais de cabelo.



Figura 1 – Características faciais de crianças com microcefalia: Visualizações frontal e de perfil de cinco crianças com síndrome congênita do zika mostrando graus de desproporção craniofacial e morfologia anormal do crânio. Anormalidades significativas do crânio são vistas em alguns lactentes, como o osso frontal estreito e lateralmente deprimido (A – C) e a proeminência occipital (F e G). Em outros lactentes (D, E, I, J), microcefalia menos grave e características mais sutis foram observadas. Em um terceiro paciente, um estreito diâmetro bifrontal é observado (C), mas não há proeminência occipital (H), e um quarto paciente, tem uma região frontal normal (D) e uma proeminência occipital sutil (I). Essas observações indicam que as formas cranianas variam muito entre os pacientes. Os olhos estão fechados na maioria das crianças, e plenitude periorbital, dobras epicânticas e retrognatia leve são as principais características faciais desses bebês.

Fonte: Del Campo et al. (2017) Reproduzido com permissão dos autores.



Figura 2 – Características orais de crianças com microcefalia: Espessura aumentada da crista alveolar (A), ausência do frênulo sublingual (B) e pequena hérnia umbilical (C)

Fonte: Del Campo et al. (2017) Reproduzido com permissão dos autores

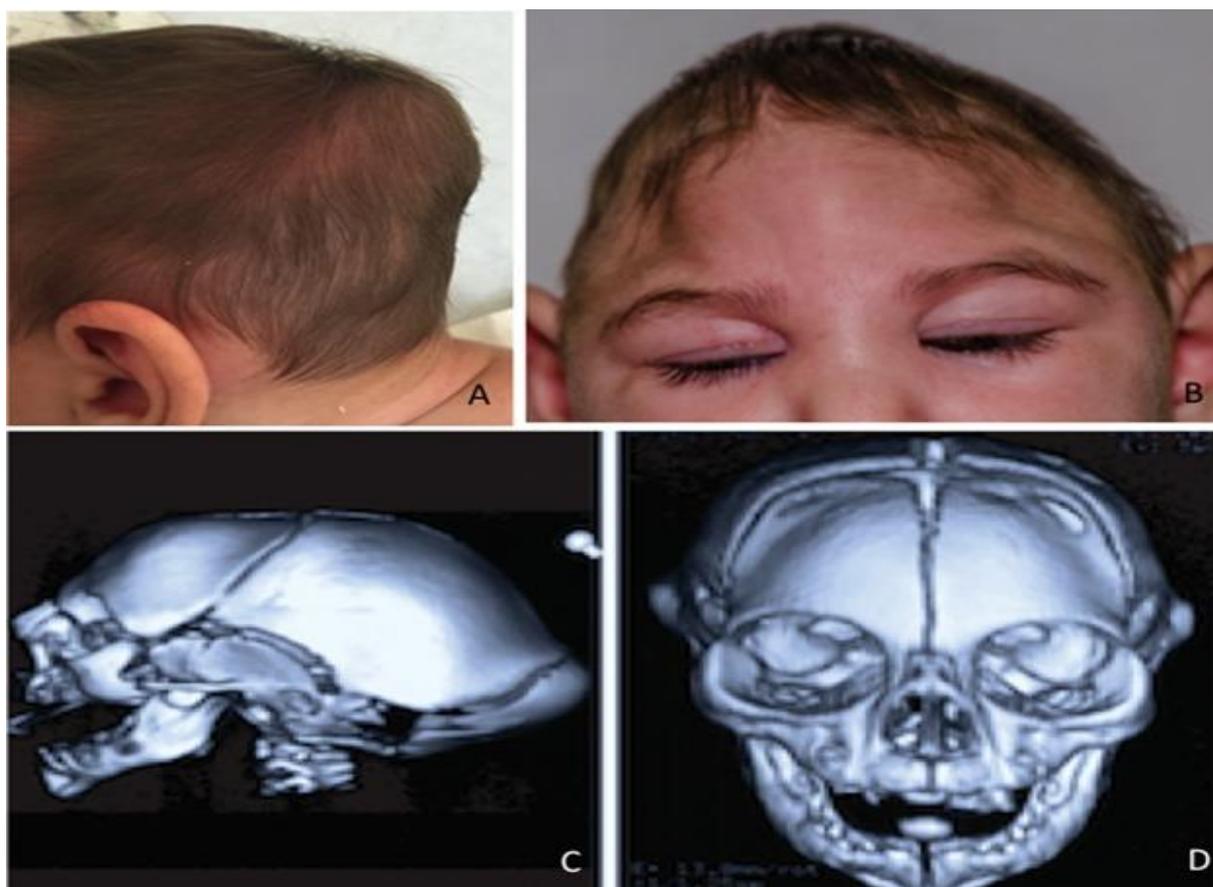


Figura 3 – Características do crânio de crianças com microcefalia: Proeminência occipital pronunciada e evidente na inspeção externa (A) e representa a junção parietal-occipital com um osso occipital muito hipoplásico na imagem de TC reconstruída (C). Uma protuberância na linha média frontal é aparente devido à depressão significativa dos aspectos laterais no osso frontal (B), que aparecem mais deprimidos que os ossos parietais, juntamente com uma evidente depressão supratemporal na TC (C e D). A dimensão vertical do crânio é reduzida e a abóbada parietal é estreita (B e D).

Fonte: Del Campo et al. (2017) Reproduzido com permissão dos autores



Figura 4 – Características da pele de crianças com microcefalia: Pele redundante do couro cabeludo que cria dobras transversais, isto é, “cutis rugata” (A), padrões cerebriformes, isto é, “cutis gyrata” (B) pele redundante na região occipital (C), ou a região glabellar, onde pode criar vários sulcos (D) ou uma dobra única protuberante, com um vinco acima do nariz. Dobras epicânticas e tecidos periorbitais completos (E). O excesso de pele pode ser observado também nas costas (F).

Fonte: Del Campo et al. (2017) Reproduzido com permissão dos autores



Figura 5 – Características do cabelo de crianças com microcefalia: Várias crianças apresentavam padrões de cabelo anormais, como verticilos de cabelo duplo no vértice (A), um verticilo posterior excessivamente lateralizado (B), ou varredura frontal e espiral frontal de cabelo (C).

Fonte: Del Campo et al. (2017) Reproduzido com permissão dos autores

Limitações do presente estudo: Devido ao desenho e características das manifestações da doença, este estudo potencialmente apresentou limitações para estimar a incidência de infecção por Zika vírus, que é afetada pelo viés de memória e gravidade dos sintomas apresentados. Estima-se que até 80% das infecções por ZIKV são assintomáticas. (GROSSI-SOYSTER; LABEAUD, 2017)

Da mesma maneira, a estimativa de ocorrência de alterações morfológicas e neurológicas no RNs após a infecção pré-natal foi realizada a partir do nascimento, assim, as perdas gestacionais não foram avaliadas, impossibilitando a identificação do real impacto da infecção sobre as anomalias no bebê.

Os resultados e análises dos desfechos clínicos podem ter sido afetados pelo viés de memória materna, no qual as mães com recém-nascidos com alguma alteração tendem a relatar mais e com maior completude a história clínica e os fatos ocorridos durante a gestação.

Estas são limitações comuns nas avaliações do potencial teratogênico na ocorrência de anomalias congênitas e foram levadas em consideração durante a análise e discussão dos resultados.

Em conclusão, esta dissertação pode ser considerada um trabalho de saúde pública relacionada com os efeitos teratogênicos do vírus Zika, onde fizemos uma análise detalhada dos fenótipos dessas crianças com microcefalia, nascida na cidade de Tangará da Serra/MT, assim como a caracterização dos fatores de risco associados à infecção materna e dos recém-nascidos de mulheres expostas ao vírus Zika e um grupo controle quanto aos desfechos adversos os quais essa síndrome pode ocasionar, podendo ainda ser importante para subsidiar futuros trabalhos.

7. Referências Bibliográficas

ARAGAO, M. F. V. V et al. Nonmicrocephalic Infants with Congenital Zika Syndrome Suspected Only after Neuroimaging Evaluation Compared with Those with Microcephaly at Birth and Postnatally: How Large Is the Zika Virus “Iceberg”? **AJNR. American journal of neuroradiology**, v. 38, n. 7, p. 1427–1434, 1 jul. 2017.

ASHWAL, S. et al. Practice parameter: Evaluation of the child with microcephaly (an evidence-based review): report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology and the Practice Committee of the Child Neurology Society. **Neurology**, v. 73, n. 11, p. 887–97, 15 set. 2009.

BRASIL MARTINES, R. et al. Morbidity and Mortality Weekly Report Evidence of Zika Virus Infection in Brain and Placental Tissues from Two Congenitally Infected Newborns and Two Fetal Losses — Brazil, 2015. [s.d.].

CLARA DE MAGALHÃES-BARBOSA, M. et al. Trends of the microcephaly and Zika virus outbreak in Brazil, JanuaryeJuly 2016. 2016.

COSTELLO, A. et al. Defining the syndrome associated with congenital Zika virus infection. **Bulletin of the World Health Organization**, v. 94, n. 6, p. 406–406A, 1 jun. 2016.

DEL CAMPO, M. et al. The phenotypic spectrum of congenital Zika syndrome. **American Journal of Medical Genetics Part A**, v. 173, n. 4, p. 841–857, abr. 2017.

DICK, G. W. A.; KITCHEN, S. F.; HADDOW, A. J. Zika virus. I. Isolations and serological specificity. **Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene**, v. 46, n. 5, p. 509–20, set. 1952.

FARIA, N. R. et al. Mobile real-time surveillance of Zika virus in Brazil. **Genome medicine**, v. 8, n. 1, p. 97, 29 set. 2016.

GROSSI-SOYSTER, E. N.; LABEAUD, A. D. Clinical aspects of Zika virus. **Current Opinion in Pediatrics**, v. 29, n. 1, p. 102–106, fev. 2017.

HEUKELBACH, J.; WERNECK, G. L. **Surveillance of Zika virus infection and microcephaly in Brazil**The Lancet, 2016.

HONEIN, M. A. Recognizing the Global Impact of Zika Virus Infection during Pregnancy. **n engl j med**, v. 378, 2018.

IOOS, S. et al. Current Zika virus epidemiology and recent epidemics. 2014.

MARINHO, F. et al. Microcefalia no Brasil: prevalência e caracterização dos casos a partir do Sistema de Informações sobre Nascidos Vivos (Sinasc), 2000-2015. **Epidemiologia e Serviços de Saúde**, v. 25, n. 4, p. 701–712, 26 out. 2016.

NUNES, M. L. et al. Microcephaly and Zika virus: a clinical and epidemiological analysis of the current outbreak in Brazil. **Jornal de Pediatria (Versão em Português)**, v. 92, n. 3, p. 230–240, 2016.

PIRES, P. et al. Neuroimaging findings associated with congenital Zika virus syndrome: case series at the time of first epidemic outbreak in Pernambuco State, Brazil. **Child's Nervous System**, v. 34, n. 5, p. 957–963, 5 maio 2018.

RELICH, R. F.; LOEFFELHOLZ, M. Zika Virus. 2017.

SAÚDE, S. DE V. EM S.-M. DA. Boletim Epidemiológico Secretaria de Vigilância em Saúde – Ministério da Saúde. 2017.

SCHULER-FACCINI, L. et al. Possible Association Between Zika Virus Infection and Microcephaly — Brazil, 2015. **MMWR. Morbidity and**

Mortality Weekly Report, v. 65, n. 3, p. 59–62, 29 jan. 2016.

SCHULER-FACCINI, L. et al. ZIKA Virus and Neuroscience: the Need for a Translational Collaboration. **Mol Neurobio**, 2017.

SONG, B.-H. et al. Zika virus: History, epidemiology, transmission, and clinical presentation. **Journal of Neuroimmunology**, 2017.

SOUZA, A. I. et al. Geography of Microcephaly in the Zika Era: A Study of Newborn Distribution and Socio-environmental Indicators in Recife, Brazil, 2015-2016. **Public Health Reports**, v. 133, n. 4, p. 461–471, 19 jul. 2018.

TEIXEIRA, K. C. S. **Descrição: Aspectos clínicos e neurofisiológicos das polimicrogurias.** Disponível em: <http://bdtd.ibict.br/vufind/Record/CAMP_167c7b0792d136c5280117c162444261>. Acesso em: 27 set. 2018.

VAN DER LINDEN, V. ET AL. Description of 13 Infants Born During October 2015–January 2016 With Congenital Zika Virus Infection Without Microcephaly at Birth — Brazil. **Centers for Disease Control and Prevention**, v. 2, n. 47, 2016.

VENTURA, M. C.; VENTURA, C. V; BELFORT, R. Congenital Zika Syndrome: Ocular Manifestations and Visual Outcome RESUMO Síndrome congénita por el virus del zika: Manifestaciones oculares y resultados visuales. v. 4, n. 1, p. 2–7, 2018.

WALDORF, K. M. A. et al. Congenital Zika Virus Infection as a Silent Pathology With Loss of Neurogenic Output in the Fetal Brain HHS Public Access Author manuscript. **Nat Med**, v. 24, n. 3, p. 368–374, 2018.

WEAVER, S. C. et al. Zika virus: History, emergence, biology, and prospects for control. 2016.

8. Anexos

Anexo 1 – Protocolo de pesquisa



CARACTERIZAÇÃO DO FENÓTIPO DA EMBRIOPATIA POR ZIKA VÍRUS/ZIKA CONGÊNITA
ROTEIRO DE EXAME CLÍNICO-DISMORFOLÓGICO E NEUROLÓGICO + PROTOCOLO DE EXAMES
 Versão 15/04/2018

Nome do RN/Paciente:					
Data de Nascimento:					
Nome da Mãe:			Idade: Mãe _____ anos na data do nascimento da criança		
Telefone: ()			Idade do Pai _____ anos na data do nascimento da criança		
DADOS GERAIS					
Cor ou etnia					
Declarada: (1) branca (2) preta (3) amarela (4) parda (5) indígena					
Observada: (1) branca (2) preta (3) amarela (4) parda (5) indígena					
Qual seu grau de escolaridade? (1) sem escolaridade (2) ensino fundamental incompleto (3) ensino fundamental completo (4) ensino médio (5) ensino superior incompleto (6) ensino superior completo (9) ignorado					
Qual é a sua profissão:					
Qual é a sua ocupação:					
Quantas pessoas moram com você? (incluindo filhos, irmãos, parentes, amigos, etc):					
Somando a sua renda com a renda das pessoas que moram com você, quanto é, aproximadamente, a renda familiar mensal? (1) Até 1 salário mínimo (até R\$937,00) (2) De 1 a 3 salários mínimos (R\$937,00 até R\$2811,00) (3) De 3 a 6 salários mínimos (R\$2811,00 até R\$5622,00) (4) De 6 a 9 salários mínimos (R\$5622,00 até R\$8433,00) (5) De 9 a 12 salários mínimos (R\$8433,00 até R\$11244,00) (6) Mais de 12 salários mínimos (mais de R\$11244,00)					
História Familiar					
Consanguinidade 01. Sim (grau) 02. Não 03. Indefinida	Malformações 01. Sim (descrever) 02. Não 03. Indefinida Quem: _____ O quê/onde: _____	Microcefalia 01. Sim (quem) 02. Não 03. Indefinida Quem: _____	Doenças Genéticas 01. Sim (descrever) 02. Não 03. Indefinida Quem/quais: _____	Abortos 01. Sim (descrever) 02. Não 03. Indefinida	Morte Neo/Precoce 01. Sim (quê/onde) 02. Não 03. Indefinido
História Perinatal					
Mãe: G P A		DUM:		Idade Gestacional ao nascer (semanas/dias): _____	
Para cada gestação > Idade, sexo, saúde:					
Dados de Pré-Natal (número de consultas, local, alterações, exames etc.):					
Medicações, Vitaminas, Ferro, Folato etc., se houve (qual, quando, por quê, etc):					
Sorologias na gestação: 01. Sim 02. Não _____					
Ultrassonografias na gestação: 01. Sim 02. Não quantidade: _____ Alteração: _____					
Diagnósticos no Pré-Natal se houve qual? () zikv () outros _____					
Trimestre sintomas (1) 1º (2) 2º (3) 3º (4) Indefinido (5) sem suspeita			Foi notificada? (1) Sim (2) Não		
Se não por que? Viagens:					
Contato com teratogênicos [se houve]					
Alcool 01. Sim (descrever) 02. Não 03. Indefinido O quê/quanto/quando: _____	Drogas 01. Sim (descrever) 02. Não 03. Indefinido O quê/quanto/quando: _____	Tabaco/Fumo 01. Sim (descrever) 02. Não 03. Indefinido O quê/quanto/quando: _____	Agrotóxicos 01. Sim (descrever) 02. Não 03. Indefinido O quê/quanto/quando: _____	Químicos/Poluentes 01. Sim (quê, quando) 02. Não 03. Indefinido O quê/quanto/quando: _____	Radiação (Ocupacional, Exame ou Acidente) 01. Sim (descrever) 02. Não 03. Indefinido O quê/quanto/quando: _____
Gravidez, Parto e Puerpério					
Febre 01. Sim (descrever) 02. Não 03. Indefinida	Rash/Exantema 01. Sim (quê, quando) 02. Não 03. Indefinido	Prurido 01. Sim (quê, quando) 02. Não 03. Indefinida	Hiperemia conjuntival 01. Sim (quando) 02. Não 03. Indefinido	Artralgia 01. Sim (quê, quando) 02. Não 03. Indefinida	Infecções na gravidez 01. Sim (quê, quando) 02. Não 03. Indefinida
Mãe vacinada para febre amarela antes da gestação: 01. Sim 02. Não 03. Indefinido	Mãe teve na gravidez: 01. Outra Arbovirose: _____ 02. NÃO	Bebê mexeu no útero: 01. Antes dos 5m 02. Após 5m 03. Com 5m 05. Pouco 04. _____	Parto – Tipo: 01. Normal 02. Cesárea 03. Fórceps	Apgar: 1': _____ 5': _____ Outros: _____	Destino: 01. Alojamento 03. UTI



CARACTERIZAÇÃO DO FENÓTIPO DA EMBRIOPATIA POR ZIKA – FORMULÁRIO DE RASTREAMENTO
Versão 15/04/2018

Antropometria ao nascer (24 a 48h DE VIDA)					
Idade Gestacional: [] [] s [] d	Ao nascer: Peso: [] [] g Escorre Z: [] []	Estatura (cm): [] [] [] Escorre Z: [] []	Perimetro cefálico (cm): [] [] [] Escorre Z: [] []	Perimetro torácico (cm): [] [] [] Escorre Z: [] []	
Exame físico em: Data: [] / [] / [] Idade atual: [] []	Peso: [] [] g Escorre Z: [] []	Estatura (cm): [] [] [] Escorre Z: [] []	Perimetro cefálico (cm): [] [] [] Escorre Z: [] []	Perimetro torácico (cm): [] [] [] Escorre Z: [] []	
Exame físico em: Data: [] / [] / [] Idade atual: [] []	Peso: [] [] g Escorre Z: [] []	Estatura (cm): [] [] [] Escorre Z: [] []	Perimetro cefálico (cm): [] [] [] Escorre Z: [] []	Perimetro torácico (cm): [] [] [] Escorre Z: [] []	
Exame físico em: Data: [] / [] / [] Idade atual: [] []	Peso: [] [] g Escorre Z: [] []	Estatura (cm): [] [] [] Escorre Z: [] []	Perimetro cefálico (cm): [] [] [] Escorre Z: [] []	Perimetro torácico (cm): [] [] [] Escorre Z: [] []	
Exame físico em: Data: [] / [] / [] Idade atual: [] []	Peso: [] [] g Escorre Z: [] []	Estatura (cm): [] [] [] Escorre Z: [] []	Perimetro cefálico (cm): [] [] [] Escorre Z: [] []	Perimetro torácico (cm): [] [] [] Escorre Z: [] []	
Exames Clínicos	Variáveis	Data	Data	Data	Data
	2 Desproporção craniofacial	[] [] [] []	[] [] [] []	[] [] [] []	[] [] [] []
	3 Fronte estreita com depressão frontal bilateral	[] [] [] []	[] [] [] []	[] [] [] []	[] [] [] []
	4 Retração bitemporal	[] [] [] []	[] [] [] []	[] [] [] []	[] [] [] []
	5 Posterior sloping do frontal	[] [] [] []	[] [] [] []	[] [] [] []	[] [] [] []
	6 Ponta Occipital	[] [] [] []	[] [] [] []	[] [] [] []	[] [] [] []
	7 Ponta Temporal/Temporais proeminentes	[] [] [] []	[] [] [] []	[] [] [] []	[] [] [] []
	8 Sutures pulsáveis ou cavaleadas	[] [] [] []	[] [] [] []	[] [] [] []	[] [] [] []
	9 Excesso de pele em couro cabeludo	[] [] [] []	[] [] [] []	[] [] [] []	[] [] [] []
	10 Excesso de pele fronte	[] [] [] []	[] [] [] []	[] [] [] []	[] [] [] []
	11 Excesso de pele em nuca	[] [] [] []	[] [] [] []	[] [] [] []	[] [] [] []
	12 Pescoço curto	[] [] [] []	[] [] [] []	[] [] [] []	[] [] [] []
	13 Padrão anormal de desenvolvimento do cabelo	[] [] [] []	[] [] [] []	[] [] [] []	[] [] [] []
	14 Upsweep frontal do cabelo	[] [] [] []	[] [] [] []	[] [] [] []	[] [] [] []
	15 Redemoinho: número / posição	[] [] [] []	[] [] [] []	[] [] [] []	[] [] [] []
	16 Outro:	[] [] [] []	[] [] [] []	[] [] [] []	[] [] [] []
	17 Implantação de cabelo na fronte: () normal / () baixa / () alta				
	18 Implantação de cabelo na nuca: () normal / () baixa / () alta				
	19 Palpebras superiores com aspecto edemaciado	[] [] [] []	[] [] [] []	[] [] [] []	[] [] [] []
	20 Epicanto	[] [] [] []	[] [] [] []	[] [] [] []	[] [] [] []
	21 Sinofre	[] [] [] []	[] [] [] []	[] [] [] []	[] [] [] []
	22 Cílios longos	[] [] [] []	[] [] [] []	[] [] [] []	[] [] [] []
	23 Estrabismo	[] [] [] []	[] [] [] []	[] [] [] []	[] [] [] []
	24 Nistagmo	[] [] [] []	[] [] [] []	[] [] [] []	[] [] [] []
	25 Pose palpebral	[] [] [] []	[] [] [] []	[] [] [] []	[] [] [] []
	26 Microftalmia	[] [] [] []	[] [] [] []	[] [] [] []	[] [] [] []
	27 Filtro longo/apagado	[] [] [] []	[] [] [] []	[] [] [] []	[] [] [] []
	28 Lábio superior fino	[] [] [] []	[] [] [] []	[] [] [] []	[] [] [] []
	29 Ausência de frênulo lingual	[] [] [] []	[] [] [] []	[] [] [] []	[] [] [] []
	30 Hipertrofia alveolar	[] [] [] []	[] [] [] []	[] [] [] []	[] [] [] []
	31 Retrognatia	[] [] [] []	[] [] [] []	[] [] [] []	[] [] [] []
	32 Nevus (vasculares) em face	[] [] [] []	[] [] [] []	[] [] [] []	[] [] [] []
	33 Excesso de pele em dorso	[] [] [] []	[] [] [] []	[] [] [] []	[] [] [] []
	34 Fôveas: () punho/ () cotovelo/ () ombro/ () quadril/ () joelho				
	35 Mãos com contração	[] [] [] []	[] [] [] []	[] [] [] []	[] [] [] []
	36 Camptodactilia	[] [] [] []	[] [] [] []	[] [] [] []	[] [] [] []
	37 Polegar cortical	[] [] [] []	[] [] [] []	[] [] [] []	[] [] [] []
	38 Index cortical	[] [] [] []	[] [] [] []	[] [] [] []	[] [] [] []
	39 Pregas palmares profundas	[] [] [] []	[] [] [] []	[] [] [] []	[] [] [] []



CARACTERIZAÇÃO DO FENÓTIPO DA EMBRIOPATIA POR ZIKA – FORMULÁRIO DE RASTREAMENTO
Versão 15/04/2018

Antropometria ao nascer (24 a 48h DE VIDA)					
Idade Gestacional: [] s [] d	Ao nascer: Peso: _____ g Score Z: _____	Estatura (cm): [] [] , [] Score Z: _____	Perímetro cefálico (cm): [] [] , [] Score Z: _____	Perímetro torácico (cm): [] [] , [] Score Z: _____	
Exame físico em: Data: ____/____/____ Idade atual: ____	Peso: _____ g Score Z: _____	Estatura (cm): [] [] , [] Score Z: _____	Perímetro cefálico (cm): [] [] , [] Score Z: _____	Perímetro torácico (cm): [] [] , [] Score Z: _____	
Exame físico em: Data: ____/____/____ Idade atual: ____	Peso: _____ g Score Z: _____	Estatura (cm): [] [] , [] Score Z: _____	Perímetro cefálico (cm): [] [] , [] Score Z: _____	Perímetro torácico (cm): [] [] , [] Score Z: _____	
Exame físico em: Data: ____/____/____ Idade atual: ____	Peso: _____ g Score Z: _____	Estatura (cm): [] [] , [] Score Z: _____	Perímetro cefálico (cm): [] [] , [] Score Z: _____	Perímetro torácico (cm): [] [] , [] Score Z: _____	
Exame físico em: Data: ____/____/____ Idade atual: ____	Peso: _____ g Score Z: _____	Estatura (cm): [] [] , [] Score Z: _____	Perímetro cefálico (cm): [] [] , [] Score Z: _____	Perímetro torácico (cm): [] [] , [] Score Z: _____	
Exames Clínicos	Variáveis	Data	Data	Data	Data
2	Desproporção craniofacial	+ 1000 e -1000	+ 1000 e -1000	+ 1000 e -1000	+ 1000 e -1000
3	Fronte estreita com depressão frontal bilateral	+ 1000 e -1000	+ 1000 e -1000	+ 1000 e -1000	+ 1000 e -1000
4	Retração bitemporal	+ 1000 e -1000	+ 1000 e -1000	+ 1000 e -1000	+ 1000 e -1000
5	Posterior sloping do frontal	+ 1000 e -1000	+ 1000 e -1000	+ 1000 e -1000	+ 1000 e -1000
6	Ponta Occipital	+ 1000 e -1000	+ 1000 e -1000	+ 1000 e -1000	+ 1000 e -1000
7	Ponta Temporal/ Temporais proeminentes	+ 1000 e -1000	+ 1000 e -1000	+ 1000 e -1000	+ 1000 e -1000
8	Suturas palpáveis ou cavaleadas	+ 1000 e -1000	+ 1000 e -1000	+ 1000 e -1000	+ 1000 e -1000
9	Excesso de pele em couro cabeludo	+ 1000 e -1000	+ 1000 e -1000	+ 1000 e -1000	+ 1000 e -1000
10	Excesso de pele fronte	+ 1000 e -1000	+ 1000 e -1000	+ 1000 e -1000	+ 1000 e -1000
11	Excesso de pele em nuca	+ 1000 e -1000	+ 1000 e -1000	+ 1000 e -1000	+ 1000 e -1000
12	Pescoço curto	+ 1000 e -1000	+ 1000 e -1000	+ 1000 e -1000	+ 1000 e -1000
13	Padrão anormal de desenvolvimento do cabelo	+ 1000 e -1000	+ 1000 e -1000	+ 1000 e -1000	+ 1000 e -1000
14	Úpsweep frontal do cabelo	+ 1000 e -1000	+ 1000 e -1000	+ 1000 e -1000	+ 1000 e -1000
15	Redemoinho: número / posição	+ 1000 e -1000	+ 1000 e -1000	+ 1000 e -1000	+ 1000 e -1000
16	Outro:	+ 1000 e -1000	+ 1000 e -1000	+ 1000 e -1000	+ 1000 e -1000
17	Implantação de cabelo na fronte: () normal / () baixa / () alta				
18	Implantação de cabelo na nuca: () normal / () baixa / () alta				
19	Palpebras superiores com aspecto edemaciado	+ 1000 e -1000	+ 1000 e -1000	+ 1000 e -1000	+ 1000 e -1000
20	Epicanto	+ 1000 e -1000	+ 1000 e -1000	+ 1000 e -1000	+ 1000 e -1000
21	Sínoftose	+ 1000 e -1000	+ 1000 e -1000	+ 1000 e -1000	+ 1000 e -1000
22	Cílios longos	+ 1000 e -1000	+ 1000 e -1000	+ 1000 e -1000	+ 1000 e -1000
23	Estrabismo	+ 1000 e -1000	+ 1000 e -1000	+ 1000 e -1000	+ 1000 e -1000
24	Nistagmo	+ 1000 e -1000	+ 1000 e -1000	+ 1000 e -1000	+ 1000 e -1000
25	Posse palpebral	+ 1000 e -1000	+ 1000 e -1000	+ 1000 e -1000	+ 1000 e -1000
26	Microftalmia	+ 1000 e -1000	+ 1000 e -1000	+ 1000 e -1000	+ 1000 e -1000
27	Filtro longo/apagado	+ 1000 e -1000	+ 1000 e -1000	+ 1000 e -1000	+ 1000 e -1000
28	Lábio superior fino	+ 1000 e -1000	+ 1000 e -1000	+ 1000 e -1000	+ 1000 e -1000
29	Ausência de frênulo lingual	+ 1000 e -1000	+ 1000 e -1000	+ 1000 e -1000	+ 1000 e -1000
30	Hipertrofia alveolar	+ 1000 e -1000	+ 1000 e -1000	+ 1000 e -1000	+ 1000 e -1000
31	Retrognatia	+ 1000 e -1000	+ 1000 e -1000	+ 1000 e -1000	+ 1000 e -1000
32	Nevus (vasculares) em face	+ 1000 e -1000	+ 1000 e -1000	+ 1000 e -1000	+ 1000 e -1000
33	Excesso de pele em dorso	+ 1000 e -1000	+ 1000 e -1000	+ 1000 e -1000	+ 1000 e -1000
34	Fóveas: () punho/ () cotovelo/ () ombro/ () quadril/ () joelho				
35	Mãos com contratura	+ 1000 e -1000	+ 1000 e -1000	+ 1000 e -1000	+ 1000 e -1000
36	Campodactilia	+ 1000 e -1000	+ 1000 e -1000	+ 1000 e -1000	+ 1000 e -1000
37	Polegar cortical	+ 1000 e -1000	+ 1000 e -1000	+ 1000 e -1000	+ 1000 e -1000
38	Índex cortical	+ 1000 e -1000	+ 1000 e -1000	+ 1000 e -1000	+ 1000 e -1000
39	Prezags palmares profundas	+ 1000 e -1000	+ 1000 e -1000	+ 1000 e -1000	+ 1000 e -1000



	40	*Puls () dedos das mãos / () dedos dos pés				
	41	Pés tortos:	1. 1.000 / 1.500	1. 1.000 / 1.500	1. 1.000 / 1.500	1. 1.000 / 1.500
	42	Artropose: () distal / () generalizada				
	43	Ptergium	1. 1.000 / 1.500	1. 1.000 / 1.500	1. 1.000 / 1.500	1. 1.000 / 1.500
	44	Hérnia umbilical	1. 1.000 / 1.500	1. 1.000 / 1.500	1. 1.000 / 1.500	1. 1.000 / 1.500
	45	Outros distorções:	1. 1.000 / 1.500	1. 1.000 / 1.500	1. 1.000 / 1.500	1. 1.000 / 1.500
Outros	46	TORCHS Negativo	1. 1.000 / 1.500	1. 1.000 / 1.500	1. 1.000 / 1.500	1. 1.000 / 1.500
	47	Infeção por Zika: () IgM / () IgG / PCR / Mãe: () IgM / () IgG () Mãe grávida PCR ()				

AVALIAÇÃO ODONTOLÓGICA

Dentes – Exame realizado por () Dentista / () Outros

Amamentação: (1) Sim (2) Não Quanto tempo: _____	Mamadeira: (1) Sim (2) Não Quanto tempo: _____	Deglutição: (1) Normal (2) Engasgo (3) Vômito	Palato: (1) Sim (2) Não	Marcar com X o Primeiro dente que nasceu Idade: _____	
Marcar com "X" o dente presente Idade: _____		Marcar com "X" o dente presente Idade: _____		Marcar com "X" o dente presente Idade: _____	

Roteiro de Exame Neurológico (Gherpeli, Rev Med SP 2003)

Impressão Geral, Contato, Movimentação, Tônus

Estado Comportamental durante o Exame 01. Sono quieto 02. Sono ativo 03. Despertar quieto 04. Despertar ativo 05. Choro	Padrão geral de comportamento 01. Adéquado 02. Apático 03. Irritado	Choro 01. Normal (a menos com timbre variável, responde a dor) 02. Monótono ou agudo 03. Forte e irritado 04. Entrecortado 05. Outro: _____	Irritabilidade 01. Normal 02. Diminuída 03. Aumentada (Hiperexcitável)	Interação ou Contato visual 01. Sem contato 02. Pobre 03. Fixa e segue a face do examinador 04. Fixa e segue objetos	Outros achados:
Postura 01. Normal 02. MMII em Teseora 03. Opistótono 04. _____	Tônus 01. Normal 02. Hipotonia 03. Hipertonia Espástica 04. Hipertonia Distônica	Equilíbrio (até 4" mês) / Sustentação Cefálica 01. Apresenta 02. Não apresenta	Equilíbrio à Marcha (se o lactente já anda) 01. Ainda não anda 02. Marcha normal 03. Marcha atáxica 04. Outra: _____	Força nos MMSS: Manobra do Cachecol (resistência à) 01. Normal 02. Diminuída 03. Aumentada	Força nos MMII: Manobra do Roloço (resistência à) 01. Normal 02. Diminuída 03. Aumentada
Paralisia (selec) 01. Não 02. Sim	Atividade ou Movimentação Espontânea 01. Ativa 02. Hipocativa 03. Hipercativa ou Agitada	Reatividade ou Movimentação Provocada 01. Reativo 02. Hipocativo 03. Hipercativo ou Hiperexcitável	Movimentos Anormais 01. Mastigatórios 02. Tremores 03. Mioclonias 04. Distonias 05. Coreias 06. Balanos	Liberção Piramidal/Extra-piramidal 01. Ausente 02. Clonus MMSS 03. Clonus MMII 04. _____	Convulsões 01. Não 02. Sim (descreva) _____ Tratamento: () Sim / () Não

Reflexos Primitivos – Do Moro à Marcha são obrigatórios
 0 para Ausente ou Arreflexia, 1 Diminuído/alteração tônica sem evidenciar a postura do reflexo, 2 Normal/postura apropriada do reflexo, 3 Vivo/resposta mais exagerada que a normal/postura pronunciada e com tempo prolongado do reflexo,
 4 Exaltado ou Hiperreflexia/resposta obrigatória impossibilitando influir o reflexo por um mínimo de 30 segundos (patológico)

Moro:	Sução:	Voracidade:	RTCA:	Crânio-Plantar: 01. Estendido/Babinski 02. Flexão	Reflexo da Marcha: Obs.: () Em teseora
Freio da Palmaz:	Babinski:	Gallani:	Freio da Plantar:	Extensão Cruzada:	Apelo Plantar:
Outros (se aplicáveis)	RTL: Frons:	RTL: Supino:	Endiretamento Global (=2m):	Landau I (=3m):	Landau II (=3m):

Reflexos Profundos ou ROT (0 para Ausente ou Arreflexia, 1 Diminuído, 2 Normal, 3 Vivo, 4 Exaltado ou Hiperreflexia)

Lado Direito	Bicipital:	Estirnodial:	Patelar:	Aquilo:
Lado Esquerdo	Bicipital:	Estirnodial:	Patelar:	Aquilo:

Nervos Cranianos (Manobras/Respostas) - Obs.: Nervo Craniano I (N. Olfatório) – Não avaliado.

II (N. Óptico e Fundoscopia) 01. Normal Bilateral 02. Alterado (D) / (E) 03. Alterado Bilateral 04. _____	III, IIII Potorção pupilar 01. Normal 02. Alterada	III, IV, VI Mov. Extraoculares 01. Normais 02. Alterados	V Reflexo corneano 01. Normal 02. Alterado	V Retirada à picada/dor 01. Normal 02. Alterada	VII Expressão facial/assimetria 01. Normal 02. Alterada 03. Paralisia (D) / (E)
VIII Ficar ao som/ruido alto 01. Normal 02. Alterado	V, VII, XII Sugar 01. Normal 02. Alterado	IX, X, XII Deglutir 01. Normal 02. Alterado 03. Dificuldade/Engasgo	IX, X Vomitir 01. Normal 02. Alterado	XI Força / Contratura BCM 01. Normal 02. Alterada	XII Fasciculação da língua 01. Normal 02. Alterada



Exames Clínicos	Variáveis	Data	Data	Data	Data
Neurólógicos	Hipossíntese miálica				
	Hiperreflexo aquilino				
	Hiperreflexo clivo				
	Mão fechada Polígar cortical				
	Hipertonia oral no sentir dígitos do 4º mês				
	Instabilidade: Interecãbilidade				
	Clono excêntrico/centrocaudal				
	Incomodabilidade				
	Flexão alta / Flexão cêntrica com exarator				
	Atraso de desenvolvimento neocorticocondutor significativo (-2m Crono)				
Neurosonográficos	Fixa o eixo: acurácia ao exarator				
	Responde a son				
	Alteração de Fundoscopia Oftalmológica/Vidro				
	Alteração auditiva (ISA, BERA etc)				
Neuroimagem	Calcificação				
	Padrão giral simplificado				
	Dissimetria ou assimetria ventricular				
	Excesso de Líquor ventricular (dilatação) / Excesso de Líquor extra-axial				
	Alteração do corpo caloso				
	Alteração de substância branca				

AVALIAÇÃO OFTALMOLÓGICA

Olhos – Exame realizado por () Dismorfologista / () Oftalmologista					
Fissura palpebral (cm)  Fissura palpebral (cm): OD: _____ cm Percentil: _____ OE: _____ cm Percentil: _____	Inspecção 01. Normal 02. Microftalmia 03. Exoftalmia 04. Assimetria	Motricidade ocular 01. Normal 02. Nistagmo 03. Estrabismo	Distância Intercantal Externa (cm): <input type="text"/> , <input type="text"/> Percentil: _____	Distância Intercantal Interna (cm): <input type="text"/> , <input type="text"/> Percentil: _____	
Sobrancelhas 01. Normais 02. Ausentes 03. Espessas 04. Sinofre 05. Medial Ascendente	Pálpebra 01. Normal 02. Ptose 03. Epicanto 04. Telecanto 05. _____	Conjuntivas 01. Normal AO 02. Alterado OD 03. Alterado OE	Esclera 01. Normal AO 02. Alterado OD 03. Alterado OE	Córnea 01. Normal AO 02. Alterado OD 03. Alterado OE	Iris 01. Normal AO 02. Alterado OD 03. Alterado OE
Pupilas 01. Normal 02. Anisocoria 03. Outra (descrever)	Reflexo Pupilar/ Fotomotor 01. Normal/Simétrico 02. Alterado (descrever)	Distância Interpupilar (cm): <input type="text"/> , <input type="text"/> Percentil: _____	Alteração de distância interpupilar 01. Não 02. Hipotelorismo 03. Hipertelorismo 04. Indefinida	Teste do Olhinho/ Reflexo Vermelho 01. Presente AO 02. Ausente OD 03. Ausente OE 04. Ausente AO	Catarata 01. Não 02. Sim, OD 03. Sim, OE 04. Sim, AO
Fundoscopia OD Retina 01. Normal 02. Alterada 03. Não realizada	Fundoscopia OD Nervo Óptico 01. Normal 02. Pálido 03. Atrofiado 04. Não realizada	Fundoscopia OE Retina 01. Normal 02. Alterada 03. Não realizada	Fundoscopia OE Nervo Óptico 01. Normal 02. Pálido 03. Atrofiado 04. Não realizada	Outros achados: Se realizou Mapeamento de Retina, descrever na página 6.	Observação: Se exame feito por Dismorfologista, pedir Avaliação Oftalmológica (pág. 6).

EXAMES COMPLEMENTARES DO RN

EXAMES IMAGEM (RN)	REALIZADA	DATA DO EXAME	RESULTADO
USG TRANSFONTANELA	01. Sim 02. Não 03. Inaplicável	____/____/____	01. Normal 02. Padrão giral simplificado 03. Calcificações 04. Atrofia cerebral 05. Ventriculomegalia 06. Calcificação de suturas cranianas 07. Outras _____ 08. Sem informação
TOMOGRAFIA CRANIANA	01. Sim 02. Não 03. Inaplicável	____/____/____	01. Normal 02. Padrão giral simplificado 03. Calcificações 04. Atrofia cerebral 05. Ventriculomegalia 06. Calcificação de suturas cranianas 07. Outras _____ 08. Sem informação
RESSONÂNCIA MAGNÉTICA CRANIANA	01. Sim 02. Não 03. Inaplicável	____/____/____	01. Normal 02. Padrão giral simplificado 03. Calcificações 04. Atrofia cerebral 05. Ventriculomegalia 06. Calcificação de suturas cranianas 07. Outras



			08. Sem informação
USG ABDOMINAL	01.Sim 02.Não 03.Inaplicável	___/___/___	01. Normal 02. Alterada Se alterada, especifique: _____ Se medida disponível: Baço – tamanho longitudinal: _____ cm
ECOCARDIOGRAMA	01.Sim 02.Não 03.Inaplicável	___/___/___	01. Normal 02. Alterada Se alterada, especifique: _____
OUTROS EXAMES (RN)	REALIZADO	DATA DO EXAME	RESULTADO
AVALIAÇÃO OFTALMOLÓGICA	01.Sim 02.Não 03. Não realizado	___/___/___	01. Normal Bilateral 02. Alterada OD: _____ OE: _____
MAPEAMENTO DE RETINA	01.Sim 02.Não 03. Não realizado	___/___/___	01. Normal Bilateral 02. Alterada OD: _____ OE: _____
TESTE DA ORELHINHA (EOA)	01.Sim 02.Não 03. Não realizado	___/___/___	01. Normal 02. Alterada Se alterada, especifique: _____
BERA	01.Sim 02.Não 03. Não realizado	___/___/___	01. Normal 02. Alterada Se alterada, especifique: _____
OUTROS EXAMES (RN)	REALIZADO	DATA DO EXAME	RESULTADO TESTE RÁPIDO
OUTROS EXAMES (RN)	01.Sim 02.Não 03. Não realizado	___/___/___	DENGUE IGG _____ IGM _____ ZIKA IGG _____ IGM _____ CHIKUNGUNYA IGG _____ IGM _____
OUTROS EXAMES MÃE	01.Sim 02.Não 03.Não realizado	___/___/___	DENGUE IGG _____ IGM _____ ZIKA IGG _____ IGM _____ CHIKUNGUNYA IGG _____ IGM _____

Anexo 2 – TCLE

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO - responsáveis

Nº do projeto GPPG ou CAAE _____

Título do Projeto: Caracterização do fenótipo da embriopatia por zika

A criança pela qual você é responsável está sendo convidada a participar de uma pesquisa cujo objetivo é determinar as características clínicas associadas à infecção pelo zika vírus durante a gravidez. Esta pesquisa está sendo realizada pelo Serviço de Genética Médica do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA).

Se você concordar com a participação na pesquisa, os procedimentos envolvidos são os seguintes: serão anotadas as informações dos exames que os médicos já solicitaram ou ainda irão solicitar para melhor esclarecimento e cuidado prestado com a criança. O bebê será examinado por um dos médicos da equipe da genética, e, se você permitir, serão feitas fotografias do bebê. Além disso, perguntas sobre dados clínicos e familiares da criança serão solicitadas. Em algumas crianças, faremos também alguns testes para ver o desenvolvimento neurológico. Como algumas doenças genéticas podem ser muito parecidas com as alterações causadas por infecções durante a gestação, incluindo a infecção por zika, também coletaremos uma amostra de sangue. A coleta de sangue será realizada por profissionais que possuem experiência com o procedimento, dura no máximo uns 30 segundos e consiste na retirada de cinco (5) ml de amostra de sangue. Esta amostra de sangue será utilizada para analisar o material genético (DNA) e verificar se existe alguma alteração que explique as características apresentadas pela criança. Se houver uma alteração detectada, será descartada o diagnóstico de infecção por zika e explicado detalhadamente qual alteração no DNA foi encontrada, quais as consequências clínicas e o que significa isto para a criança e sua família.

Os possíveis riscos ou desconfortos decorrentes da participação na pesquisa são relacionados ao pequeno desconforto na picada da agulha, e em alguns casos poderá ocorrer a formação de uma pequena mancha roxa no local de onde foi retirado o sangue.

Os possíveis benefícios decorrentes da participação na pesquisa é o melhor conhecimento das consequências da infecção por zika na gravidez, auxiliando a investigação e aconselhamento de famílias com este problema.

A participação na pesquisa é totalmente voluntária, ou seja, não é obrigatória. Caso você decida não autorizar a participação, ou ainda, retirar a autorização após a assinatura desse Termo, não haverá nenhum prejuízo ao atendimento que o participante da pesquisa recebe ou possa vir a receber na instituição.

Não está previsto nenhum tipo de pagamento pela participação na pesquisa e não haverá nenhum custo com respeito aos procedimentos envolvidos. Caso ocorra alguma intercorrência ou dano, resultante da pesquisa, o participante receberá todo o atendimento necessário, sem nenhum custo pessoal.

Os dados coletados durante a pesquisa serão sempre tratados confidencialmente. Os resultados serão apresentados de forma conjunta, sem a identificação dos participantes, ou seja, os nomes não aparecerão na publicação dos resultados. As informações obtidas (dados do prontuário

Rubrica do responsável _____ Rubrica do pesquisador _____ Página 1 de 2

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO - responsáveis

medico e de exames) e as fotografias disponíveis serão analisadas para fins de pesquisa, e assim sendo, divulgados para informar outros médicos e cientistas, podendo ser apresentados em artigos a serem publicados em revistas científicas.

Caso você tenha dúvidas, poderá entrar em contato com a pesquisadora responsável Dra Lavinia Schuler-Faccini, pelo telefone 5133598008 ou com o Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), pelo telefone (51) 33597640, ou no 2º andar do HCPA, sala 2227, de segunda à sexta, das 8h às 17h.

Esse Termo é assinado em duas vias, sendo uma para o participante e seu responsável e outra para os pesquisadores.

Nome do participante da pesquisa:

Nome do responsável

Assinatura

Nome do pesquisador que aplicou o Termo

Assinatura

Local e Data: _____

Rubrica do responsável _____

Rubrica do pesquisador _____

Página 2 de 2

Anexo 3- Artigo: Perfil das anomalias congênitas em nascidos vivos de Tangará da Serra, Mato Grosso, 2006-2016*

ARTIGO ORIGINAL

Perfil das anomalias congênitas em nascidos vivos de Tangará da Serra, Mato Grosso, 2006-2016*

doi: 10.5123/S1679-49742018000300017

Profile of congenital anomalies among live births in the municipality of Tangará da Serra, Mato Grosso, Brazil, 2006-2016

Perfil de anomalias congênitas en nascidos vivos en el municipio de Tangará da Serra, Mato Grosso, Brasil, 2006-2016

Juliana Herrero da Silva¹
 Ana Cláudia Pereira Terças²
 Laura Castelo Branco Pinheiro²
 Giovanny Vinicius Araújo de França³
 Marina Atanaka⁴

Lavinia Schüler-Faccini⁵ -  orcid.org/0000-0002-2428-0460

¹Prefeitura Municipal de Tangará da Serra, Secretaria Municipal de Saúde, Tangará da Serra, MT, Brasil

²Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Departamento de Genética, Porto Alegre, RS, Brasil

³Universidade do Estado de Mato Grosso, Faculdade de Ciências Biológicas, Agrárias e da Saúde, Tangará da Serra, MT, Brasil

⁴Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Brasília, DF, Brasil

⁵Universidade Federal de Mato Grosso, Departamento de Saúde Coletiva, Cuiabá, MT, Brasil

Resumo

Objetivo: descrever as anomalias congênitas (ACs) entre nascidos vivos de mães residentes em Tangará da Serra, MT, Brasil, durante o período 2006-2016. **Métodos:** estudo descritivo, com dados do Sistema de Informações sobre Nascidos Vivos (Sinasc). **Resultados:** de 15.689 nascimentos, 77 foram registrados com ACs (4,9/1.000); houve incremento de 80,7% no registro de AC em 2016, representando 10,3/1.000 nascidos vivos, incluídos cinco casos de microcefalia; a prevalência de AC foi maior entre crianças de mulheres maiores de 35 anos de idade (razão de prevalência [RP] =1,91; intervalo de confiança [IC_{95%}] 1,01;3,60), prematuros (RP=2,22; IC_{95%} 1,26;3,92) e com baixo peso ao nascer (RP=3,21; IC_{95%} 1,86;5,54). **Conclusão:** observou-se baixa prevalência de ACs, possivelmente relacionada ao sub-registro no nascimento; o aumento observado em 2016 pode estar relacionado à epidemia de Zika como causa de microcefalia, e à maior atenção dos profissionais de saúde às ACs durante a emergência em Saúde Pública.

Palavras-chave: Anormalidades Congênitas; Nascimento Vivo; Sistemas de Informação; Vigilância em Saúde Pública; Infecção pelo Zika vírus; Microcefalia.

*Este projeto conta com o apoio financeiro do Ministério da Saúde - Fundo Nacional de Saúde, processo nº 25000.162030/2016-86

Endereço para correspondência:

Lavinia Schüler-Faccini - Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Departamento de Genética, Agência Campus Vale, Porto Alegre, RS, Brasil. CEP: 91501-970
 Caixa Postal: 15053
 E-mail: lavinia.faccini@ufrgs.br

