

Universidade Federal do Rio Grande do Sul
Programa de Pós-Graduação em Genética e Biologia Molecular

Dissertação de Mestrado:

**Avaliação de recém-nascidos com microcefalia congênita no estado do
Rio Grande do Sul: 2016-2017**

Anna Pires Terra

Dissertação submetida ao Programa de Pós-Graduação em Genética e Biologia Molecular da UFRGS como requisito parcial para a obtenção do grau de Mestre em Genética e Biologia Molecular.

Orientadora Prof^ª Dr^ª Lavínia Schüler-Faccini

Coorientadora Prof^ª Dr^ª Luciana Friedrich

Porto Alegre

Julho, 2019

Este trabalho foi desenvolvido no Serviço de Genética Médica do Hospital de Clínica de Porto Alegre. A aluna recebeu bolsa de estudos concedida pelo Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES).

Dedico este trabalho aos meus pais e meu irmão por todo apoio e amor incondicional. À minha avó que não mediu esforços para me auxiliar em toda minha formação. Aos meus familiares e amigas pelo apoio e incentivo. À minha orientadora e coorientadora pelos ensinamentos, exemplo e dedicação.

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	8
1.1 MICROCEFALIA	8
1.2 SÍNDROME CONGÊNITA POR ZIKA VÍRUS	9
1.3 TRANSMISSÃO DO ZIKV E DIAGNÓSTICO LABORATORIAL	14
2 OBJETIVO	17
2.1 OBJETIVO PRIMÁRIO	17
2.2 OBJETIVOS SECUNDÁRIOS	17
3 ARTIGO	18
4 DISCUSSÃO	32
5 CONSIDERAÇÕES FINAIS	40
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	41
ANEXOS	45
ANEXO A – Registro de Eventos em Saúde Pública	46
ANEXO B – Protocolo de Caracterização da embriopatia por Zika Vírus	48
ANEXO C – Carta de Aprovação do Comitê de Ética	53
ANEXO D – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido	54

LISTA DE ABREVIATURAS

CDC - *Centers for Disease Control and Prevention*

CEVS - Centro Estadual de Vigilância em Saúde

CMV - Citomegalovírus

DENV - Vírus da Dengue

DMG - *Diabetes Mellitus* Gestacional

DNPM - Desenvolvimento Neuropsicomotor

DP - Desvio Padrão

DTN - Defeitos de fechamento do tubo neural

ECLAMC - Estudo Colaborativo Latino Americano de Malformações Congênitas

EIA - *Enzyme Immunoassay*

ELFA - *Enzyme Linked Fluorescent Assay*

ELISA - *Enzyme Linked Immunosorbent Assay*

ENTIS - *European Network of Teratogenic Information Services*

FIPE - Fundo de Incentivo à Pesquisa e Eventos

FTA-Abs - *Fluorescent Treponemal Antibody*

GBS - Síndrome de Guillain-Barré

HCPA - Hospital de Clínicas de Porto Alegre

HIV - Vírus da Imunodeficiência humana

HSV- *Herpes Simplex* Vírus

IG - Idade Gestacional

IgA - Imunoglobulina A

IgG - Imunoglobulina G

IgM - Imunoglobulina M

LCR - Líquido Cefalorraquidiano

MC - Malformações Congênitas

MG - Minas Gerais

MS - Ministério da Saúde

OMS - Organização Mundial de Saúde

PC - Perímetro Cefálico

PCR - Reação em Cadeia da Polimerase

PN - Pré-Natal

RX - Radiografia

RCIU - Restrição de Crescimento Intrauterino

RESP - Registro de Eventos Saúde Pública

RN - Recém-nascido

RNA - Ácido Ribonucleico

RNPT - Recém-nascido Pré-termo

RPR - *Rapid Plasma Reagin*

RS - Rio Grande do Sul

RT-PCR – Reação de Polimerase por Transcriptase reversa

SAF - Síndrome Alcoólica Fetal

SBD - Sociedade Brasileira de Diabetes

SCdL - Síndrome Cornélica de Lange

SGM - Serviço de Genética Médica

SIAT - Sistema Nacional de Informação sobre Agentes Teratogênicos

SINASC - Sistema de Informações sobre Nascidos Vivos

SNC - Sistema Nervoso Central

SP - São Paulo

SRC - Síndrome da Rubéola Congênita

SUS - Sistema Único de Saúde

TC - Toxoplasmose congênita

TCLE - Termo de Consentimento Livre Esclarecido

TCUD - Termo de Compromisso de Utilização de Dados

TORCHS - Toxoplasmose, Rubéola, Citomegalovírus, Herpes, Sífilis, HIV, Hepatites Virais

TPHA - *Treponema pallidum haemagglutination assay*

UFRGS - Universidade Federal do Rio Grande do Sul

US - Ultrassonografia

VDRL - *Venereal Disease Research Laboratory*

ZIKV - Vírus da Zika

RESUMO

Introdução: A incidência de casos de infecção por ZIKV na população geral apresenta taxas maiores em estados da região Nordeste do Brasil. No estado do Rio Grande do Sul (RS), o vírus somente se tornou autóctone em abril de 2016, mas com número reduzido de casos confirmados. Desde que foi estabelecida a relação causal entre a infecção pré-natal pelo ZIKV e a microcefalia, o registro, vigilância e identificação de causas de microcefalia se tornou imperativo em nosso país. Em 2017 o número de casos de infecção por ZIKV diminuiu significativamente, mas casos ainda são registrados e existe a preocupação que uma epidemia possa acontecer no Sul, onde o vetor (*Aedes aegyptii*) é prevalente e a maior parte da população não tem imunidade ao ZIKV. **Objetivo:** Descrever as características dos recém-nascidos com microcefalia no estado do Rio Grande do Sul, comparando os anos de 2016 e 2017. **Metodologia:** Foi realizado um estudo transversal comparando todas as notificações de microcefalia congênita no estado do RS de 1º de dezembro de 2015 a 31 de dezembro de 2016 (período 1) e entre 01 de janeiro e 31 de dezembro de 2017 (período 2). O atendimento para investigação destes casos é feito por nossa equipe no Serviço de Genética do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, onde um protocolo estruturado é aplicado a todos os casos. Foram analisados os diagnósticos etiológicos, com particular interesse nas infecções congênitas. Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do HCPA (nº 16-0577). **Resultados:** Registramos 58 casos confirmados de microcefalia (prevalência = 3,8/10.000 nascidos vivos) no período 1 e 33 casos (prevalência = 2,3/10.000 nascidos vivos) no período 2. As infecções congênitas foram identificadas como o principal fator causal, 50,0% no período 1 e 45,4% no período 2. O número de casos de microcefalia por de ZIKV foi 5,2% no período 1 e 3,0% no período 2; mas chama a atenção o número significativo casos com fenótipo compatível com o de Síndrome Congênita por ZIKV (n=5 ou 15,1%), mas que não se pode obter confirmação laboratorial. **Conclusão:** O surto de ZIKV no Brasil recuou, mas o RS continua sendo área de risco com aumento de possíveis casos em 2017 comparativamente com ano anterior.

ABSTRACT

Introduction: The incidence of cases of ZIKV infection in the general population is higher states of northeastern Brazil. In Rio Grande do Sul (RS) state, the virus only became autochthonous in April 2016, although with few confirmed cases. Since a causal relationship between congenital ZIKV infection and microcephaly was established; the registry, surveillance, and identification of the etiology of cases of microcephaly became imperative in our country. In 2017, there was a significant decrease in the number of cases of ZIKV infection. However, in South Brazil the vector (*Aedes aegyptii*) is prevalent and the majority of the population is not immune to ZIKV, therefore there is still a concern that an outbreak might occur in this region. **Objective:** To describe the characteristics of newborns with microcephaly in Rio Grande do Sul, comparing the years of 2016 and 2017 **Methodology:** We conducted a cross-sectional study comparing all reports of congenital microcephaly in the state of Rio Grande do Sul, Brazil, from December 1, 2015 to December 31, 2016 (period 1) and between January 1 and December 31, 2017 (period 2). Babies born with microcephaly from 2016 are referred to Serviço de Genética Médica, Hospital de Clínicas de Porto Alegre for further investigation. A structured protocol is applied to all patients with special emphasis on the ethyological diagnosis of the microcephaly. This project was approved by the HCPA Research Ethics Committee (No. 16-0577). **Results:** We registered 58 confirmed cases of microcephaly (3.8 / 10,000 live births) in period 1 and 33 cases (2.3 / 10,000 live births) in period 2. Congenital infections were the leading causal factor in both periods (50.0% in Period 1 and 45.4% in Period 2. The number of cases diagnosed as ZIKV microcephaly was 5.2% in period 1 and 3.0% in period 2; but it is noteworthy the number of cases with phenotype compatible with Congenital Zika Syndrome but without laboratorial confirmation. **Conclusion:** Although the ZIKV outbreak in Brazil has retreated, RS remains a risk area with possible increase of cases of microcephaly due to ZIKV in 2017 compared to the previous year.

1 INTRODUÇÃO

1.1 MICROCEFALIA

Microcefalia pode ser definida, na maioria das diretrizes, como uma circunferência occipito-frontal (OFC), ou perímetro cefálico (PC) abaixo do percentil 3 ou inferior a 2 desvios padrão (DP) em relação à média da população, e microcefalia grave é o termo usado para uma OFC inferior a 3 DP (ASHWAL et al., 2009; VILLAR et al., 2014). A Organização Mundial da Saúde (OMS), por sua vez, estabeleceu o diagnóstico de microcefalia como PC menor que -2 desvios-padrão ($PC < 2DP$), de acordo com o sexo e a idade gestacional ao nascer, tendo como referência as tabelas *Intergrowth 21* (BRASIL, 2017, VILLAR et al., 2014). Tais parâmetros são determinados a partir de análises populacionais e padronização de técnicas de aferição, e consequente elaboração de cálculos e gráficos de referência. As medidas de PC são relevantes, pois refletem indiretamente o tamanho do cérebro e podem prever anomalias em seu desenvolvimento. As microcefalias podem decorrer de anomalias congênitas ou terem origem após o parto. Uma distinção é feita entre microcefalia primária, na qual o PC diminuído está presente ao nascimento, e microcefalia secundária, que se desenvolve no período pós-natal (ASHWAL et al., 2009). As microcefalias congênitas são classificadas como anomalias neurológicas, nas condições em que o encéfalo não se desenvolve adequadamente tendo como consequência um crânio com perímetro inferior ao esperado para a idade gestacional (IG) e o sexo correspondente. Há também um grupo de microcefalias causadas por anomalias primariamente ósseas, as craniossinostoses, em que um fechamento precoce das suturas impede o crescimento normal do cérebro (ALCANTARA & O'DRISCOLL, 2014).

O diagnóstico de microcefalia depende de um limite de corte arbitrário, definido por um desvio aceitável a partir da média em curvas de referência para a população em estudo. Desta forma, não pode ser considerada como uma linha divisória absoluta entre o normal e anormal. Várias considerações devem ser feitas quando se discute a identificação de casos de microcefalia. Em primeiro lugar, o PC é uma medida antropométrica e técnicas de medição adequadas são necessárias. Em segundo lugar, o ponto de corte e as curvas utilizadas como critério para definição de microcefalia podem ter um impacto significativo sobre o número de casos detectados. Isto é ilustrado pela mudança significativa no número

estimado de casos suspeitos de microcefalia no Brasil quando se utilizaram diferentes critérios diagnósticos (VICTORA et al., 2016). Em terceiro lugar, o PC pode não ser confiável durante os primeiros dias de vida devido à presença de alterações normais nas suturas e edema de partes moles no couro cabeludo. Assim o PC medido deve ser confirmado 24 horas após o nascimento (BRASIL, 2017).

A microcefalia pode ocorrer isoladamente ou associada a outras malformações congênitas, como parte de síndromes, mas geralmente apresenta prognóstico de deficiência intelectual e/ou motora, incluindo atraso de fala, incapacidade física, alterações comportamentais e neurocognitivas (SIDDIQUE et al., 2019). Assim, o diagnóstico é heterogêneo, com causas tanto genéticas quanto ambientais. Dentre as causas ambientais conhecidas de microcefalia nos recém-nascidos (RN) estão as infecções transplacentárias por Toxoplasmose, Citomegalovírus, Rubéola, Sífilis e Herpes simples, além da exposição do feto ao álcool, irradiação e outras substâncias teratogênicas. Além disso, diversas condições genéticas podem incluir microcefalia na sua apresentação, tanto isolada quanto sindrômica. Também podem ser causas de microcefalia as anormalidades da migração neuronal durante o desenvolvimento fetal, incluindo heterotopias neuronais e desarranjos da citoarquitetura (ASHWAL et al., 2009; BRASIL, 2017). Em consequência, a causa da microcefalia pode não ser identificada ou ser desconhecida em 40 a 70% dos casos (CRAGAN et al., 2016; VON DER HAGEN et al., 2014).

1.2 SÍNDROME CONGÊNITA POR ZIKA VÍRUS

A associação entre infecções maternas durante a gestação e anomalias congênitas é conhecida desde a metade do século XX, com a identificação da síndrome da rubéola congênita. Desfechos adversos acontecem principalmente quando estas infecções ocorrem durante as primeiras 12 semanas de gestação, período principal de organogênese embrionária. A maioria destas infecções são associadas a danos cerebrais característicos, incluindo microcefalia, calcificações cerebrais, ventriculomegalia, anomalias de migração cortical, alterações de substância branca e hipoplasia cerebelar (SILASI et al., 2015).

No início de 2015, um surto do Vírus Zika (ZIKV), flavivírus transmitido pelo mosquito *Aedes aegyptii*, foi identificado no nordeste do Brasil, uma área onde o vírus da dengue (DENV) já estava circulando (CAMPOS, BANDEIRA, SARDI, 2015). Ao mesmo tempo, o Ministério da Saúde (MS) do Brasil notificou um aumento incomum nos casos de

microcefalia nesta região do país (OLIVEIRA et al., 2015; TETRO et al., 2016), o qual foi seguido por alertas da OMS a respeito da possível associação desses casos de microcefalia com o surto de ZIKV (WHO, 2016).

O ZIKV foi descoberto e isolado do sangue de um macaco sentinela *rhesus* na floresta Zika de Uganda, em 1947. Foi também encontrado ocasionalmente na África e na Ásia desde sua epidemia ocorrida na Ilha Yap, estado da Micronésia (2007), e também na Polinésia Francesa (2013), Colômbia e Brasil (2015).

No período entre 2014 e 2015 o Brasil relatou múltiplos casos de doença febril aguda leve associada à erupção cutânea à OMS, que teriam ocorrido nos estados brasileiros de Pernambuco, Maranhão, Rio Grande do Norte e Bahia. Nesses estados (de fevereiro a abril de 2015), cerca de 7.000 casos de erupção cutânea foram relatados, mas nenhum teste de identificação foi realizado, pois não havia ainda a suspeita de infecção pelo ZIKV. Após esta epidemia, 18 dos 27 estados do Brasil relataram casos autóctones de ZIKV, entre abril e novembro de 2015. Este grande número de casos ocasionou um aumento de 20 vezes nos casos de microcefalia no Brasil. A OMS emitiu um alerta epidemiológico sobre a relação da infecção pelo ZIKV com síndromes neurológicas e microcefalia congênita, após confirmação pelo MS (BRASIL, 2016).

A prevalência de microcefalia grave (PC inferior a 3 desvios padrão menor que a média da população) antes do surto em 2015, era estimada em torno de 1-2 casos por 10.000 nascidos vivos (OLIVEIRA et al., 2015). No Brasil, mais de 5.000 casos suspeitos de microcefalia foram notificados ao Ministério da Saúde desde setembro de 2015, através de protocolos especiais de notificação, levando a uma prevalência estimada de cerca de 10 casos por 10.000 nascidos vivos em dezembro de 2015. No início de fevereiro de 2016, a OMS declarou a propagação contínua da doença ZIKV na América Latina e no Caribe como de importância internacional em Saúde Pública. A rápida disseminação da ZIKV nas Américas, que compreende países com populações com baixo nível de imunidade a este vírus, sua possível associação com milhares de casos suspeitos de microcefalia e aumento de casos de Síndrome de *Guillain-Barré* (SGB) foram os determinantes para a declaração de Emergências de Saúde Pública de Preocupação Internacional (WHO, 2016).

Conforme registros, de 2007 a 2016, o surto de ZIKV afetou várias regiões da América, África, Sudeste Asiático, Caribe e oeste da ilha do Pacífico. Nos Estados Unidos, casos de ZIKV foram relatados na Samoa Americana, Ilhas Virgens dos EUA e Porto

Rico. Nos EUA, o primeiro caso de microcefalia congênita associada ao ZIKV foi relatado no Havaí, em 2016. Devido a uma alta taxa de reatividade cruzada do ZIKV, muitas vezes esta doença era diagnosticada erroneamente como dengue (DENV). Sua associação potencial com microcefalia foi relatada inicialmente no Brasil, mas depois retrospectivamente confirmada na Polinésia Francesa, e posteriormente nos países onde o ZIKV foi se propagando como, Colômbia, México, Porto Rico, entre outros (CAUCHEMEZ et al. 2016; SIDDIQUE et al., 2019).

Outro fato importante foi a observação durante a pandemia do vírus Zika na Polinésia Francesa, de um aumento inesperado no número de complicações autoimunes e neurológicas. Quase 66% (IC 95% 62-70) da população geral desenvolveram infecção e mais de 31.000 pacientes consultaram médicos devido à suspeita de infecção. Entre os pacientes que apresentaram sintomas similares ao ZIKV que visitaram unidades de saúde, 1,3 a cada 1.000 (42 casos) apresentaram SGB, enquanto 2,3 a cada 1.000 casos apresentaram complicações neurológicas (SIDDIQUE et al., 2019).

A principal medida para a prevenção da infecção pelo ZIKV é proteger-se da picada por mosquitos durante o dia e no início da noite, conforme orientação da OMS (BRASIL, 2017). As manifestações clínicas mais comuns da infecção por ZIKV são febre, erupção cutânea com prurido, cefaleia, mialgia, conjuntivite e artralgia. Ainda não se conhece claramente o quão longa pode ser a imunidade pós-doença (DINH et al., 2019).

Uma dificuldade obstétrica em relação à epidemia por ZIKV é a identificação pré-natal do espectro de lesões cerebrais fetais associadas ao ZIKV. Excluir outras infecções intrauterinas associadas com a microcefalia é muito importante. As mães sintomáticas por ZIKV podem ser diagnosticadas erroneamente como outras doenças virais, por exemplo, DENV, pela chance de reação cruzada imunológica. Por outro lado, muitas gestantes com a infecção podem não ter sintomas e os achados ultrassonográficos fetais serem os primeiros indicadores de uma possível infecção viral (SIDDIQUE et al., 2019).

Em 2016 a associação causal entre a exposição ao ZIKV na gestação e a microcefalia congênita foi comprovada; porém, o fenótipo clínico ainda não era totalmente elucidado, já que as manifestações a longo prazo ainda não eram conhecidas (SCHULER-FACCINI et al., 2016; RASMUSSEN et al., 2016).

A microcefalia é o defeito congênito mais facilmente observável associado ao ZIKV e acredita-se que ocorra por meio de infecção direta do feto, principalmente durante o primeiro ou segundo trimestre da gravidez (MLAKAR et al., 2016; RASMUSSEN et al., 2016). Os mecanismos que levam à lesão cerebral e consequente microcefalia após a infecção ainda são objeto de investigações; no entanto, estudos recentes mostram que a infecção de células gliais e neurônios está associada a microcalcificações e desregula o desenvolvimento do cérebro fetal (MLAKAR et al., 2016, GARCEZ et al., 2016). Portanto, reduzir a oportunidade de transmissão materno-fetal do ZIKV durante a gravidez é um passo importante para prevenir anormalidades fetais ou congênitas associadas a este vírus. Até o momento, no entanto, não existem medicamentos antivirais aprovados ou vacinas para prevenir a transmissão vertical do ZIKV (WATANABE et al., 2019).

A experiência adquirida no seguimento das crianças nascidas com microcefalia a partir do último trimestre de 2015 mostra graves manifestações neurológicas, com alta frequência de desenvolvimento de quadros epiléticos, alterações sensoriais como deficiência visual e auditiva, comprometimento neuromotor e cognitivo evidenciado por defasagem nos marcos do desenvolvimento e possíveis alterações comportamentais a médio e longo prazo, com impacto na aprendizagem escolar das crianças (BRASIL, 2017).

Desde 2015, diversos grupos no Brasil vêm acompanhando de forma sistemática todos os filhos de mães infectadas na gestação. Esta iniciativa contribuiu fortemente para a melhor compreensão da ação do vírus e suas consequências. As alterações mais comumente associadas à microcefalia estão relacionadas ao déficit intelectual e outras condições neurológicas como epilepsia, paralisia cerebral, atraso no desenvolvimento de linguagem e/ou motor, estrabismo, desordens oftalmológicas, cardíacas, renais, do trato urinário, entre outras (BRASIL, 2017). Ventura et al (2016) descreveram alterações oftalmológicas com importantes alterações do nervo macular e óptico. A fisiopatologia das lesões apresentadas por esses bebês estão relacionadas ao próprio vírus, levando a uma reação inflamatória, podendo resultar em achados cerebrais graves (desenvolvimento anormal e calcificação cerebral), bem como lesões oculares (VENTURA et al. 2016).

Apesar das evidências que apoiam a associação do ZIKV com microcefalia e anomalias congênitas no cérebro fetal, cientistas de diferentes origens sugerem que o quadro clínico associado ao ZIKV pode ser compartilhado por várias outras infecções

congênitas (por exemplo, citomegalovírus) e também por outros arbovírus, que poderiam potencialmente causar microcefalia (SIDDIQUE et al., 2019).

Segundo Moore et al. (2017) e Del Campo et al (2017), a infecção por ZIKV na gravidez parece ser a causa de um padrão reconhecível de anomalias congênitas que é consistente e único. Embora muitos dos componentes dessa síndrome, como deficiências cognitivas, sensoriais e motoras, sejam compartilhados por outras infecções congênitas, 5 características diferenciam a SZC de outras infecções congênitas: (1) microcefalia grave com crânio parcialmente colapsado; (2) córtex cerebral fino com calcificações subcorticais; (3) cicatrização macular e manchas retinianas pigmentares focais; (4) contraturas congênitas; e (5) hipertonia marcada precocemente, com sinais de envolvimento extrapiramidal. O reconhecimento desse fenótipo ajuda a avaliação e o acompanhamento dos bebês afetados.

Sabe-se também que a exposição ao ZIKV pode causar um espectro de lesões cerebrais fetais mesmo na ausência de microcefalia manifesta, incluindo alterações que podem persistir na vida adulta (VAN DER LINDEN et al., 2016; ARAGAO et al., 2017; CABRAL et al., 2018)

Waldorf et al (2018) identificaram um perfil característico de lesão cerebral fetal que é extremamente difícil de detectar mesmo com o auxílio de ultrassom e ressonância magnética fetais. Uma desaceleração no crescimento do diâmetro bi-parietal pode não ser considerada clinicamente anormal, especialmente se o feto for constitucionalmente grande ou se a infecção pelo ZIKV ocorrer no final da gestação. Alguns focos T2 hiperintensos podem ser detectados por ressonância magnética, mas apenas de forma transitória, e essa modalidade de imagem não é amplamente disponível. Estes autores concluem que há uma limitação de ferramentas de diagnóstico pré-natal padrão em detectar alguns modos de patologia silenciosa no cérebro fetal associada à infecção congênita por ZIKV na ausência de microcefalia. Os autores propõem que o ZIKV atenua a neurogênese fetal, podendo haver efeitos neurocognitivos de longo prazo até mesmo em fetos que não satisfazem os critérios para microcefalia ao nascimento. A neurogênese, em situações normais, persiste no hipocampo humano pelo menos até a adolescência, sendo importante para o aprendizado e para a memória. Pesquisas adicionais são necessárias para determinar se a infecção por ZIKV no útero ou na infância está associada a um risco elevado de distúrbios neurocognitivos e psiquiátricos (WALDORF et al., 2018).

Um estudo americano relatou mulheres grávidas que se infectaram com ZIKV durante o segundo e o terceiro trimestre e que tiveram bebês saudáveis ao nascimento (LIU et al., 2017). Conforme mencionado anteriormente, o primeiro trimestre da gravidez tem o maior risco de transmissão fetal em comparação aos demais, sendo mais frequentemente relacionado à morte fetal, defeitos no crescimento intrauterino ou anormalidades no pré-natal, mas os demais trimestres também implicam em riscos (SCHULER-FACCINI et al., 2016; FRANCA et al., 2016; VAN DER LINDEN ET AL., 2016; DEL CAMPO et al., 2017). É essencial explorar a associação entre infecção por ZIKV e microcefalia, especialmente tendo em vista os 80% de casos assintomáticos. Os sintomas clínicos maternos do ZIKV podem validar o diagnóstico, mas a confirmação laboratorial materna e fetal, além das anomalias fetais, necropsias e análise fetos abortados são pré-requisitos para fornecer evidências sólidas.

Conhecer a proporção de infecção assintomática por ZIKV em mulheres grávidas e o quanto que estas infecções assintomáticas levam a defeitos congênitos é fundamental para entender a evolução da epidemiologia, selecionar a melhor abordagem diagnóstica em mulheres grávidas e avançar no desenvolvimento de vacinas. Estudos de coorte prospectivos suficientemente grandes envolvendo mulheres grávidas que vivem ou visitam países durante surtos de ZIKV será o melhor desenho de estudo para determinar com precisão essas proporções. Estudos atuais documentam que mesmo a infecção pré-natal assintomática por ZIKV pode resultar em CZS (PAIXÃO et al., 2018).

A definição de um fenótipo clínico da embriopatia por ZIKV baseada não somente no perímetro cefálico é útil para: (a) melhorar a especificidade epidemiológica sem perder a sensibilidade para os critérios de inclusão de casos suspeitos para vigilância, diminuindo a necessidade de recursos humanos e financeiros e a ansiedade da família e comunidade relacionada à excessiva inclusão de casos suspeitos; (b) evitar procedimentos médicos e diagnósticos desnecessários nos bebês, incluindo tomografias de elevados índices de radiação; (c) facilitar o diagnóstico inicial através do exame clínico; (d) estabelecer um protocolo de manejo baseado nas incapacidades esperadas após o diagnóstico; (d) auxiliar no seguimento em longo prazo das crianças com esta infecção congênita (SCHÜLER-FACCINI et al., 2016; DEL CAMPO et al., 2017).

1.3 TRANSMISSÃO DO ZIKV E DIAGNÓSTICO LABORATORIAL

Na população humana, o ZIKV é potencialmente transmitido pelo vetor (*Aedes aegyptii*), por via sexual, transfusão sanguínea e de forma vertical (da mãe para o feto). O diagnóstico ouro desta infecção consiste na identificação no soro de sequências específicas do RNA viral através da reação em cadeia da polimerase por transcriptase reversa (RT-PCR), que só é sensível dentro de aproximadamente uma semana do início da sintomatologia ou desde a exposição. Um teste sorológico baseado em anticorpos IgM (Imunoglobulina M) e IgG (Imunoglobulina G) pode ser realizado para indivíduos doentes ou expostos de 2 a 12 semanas anteriores à coleta (BRASIL, 2017). Portanto, os testes laboratoriais mais comuns para a confirmação da infecção por ZIKV consistem na detecção de anticorpos no plasma, urina, líquido amniótico, produtos de concepção, necropsia e tecido placentário, líquido cefalorraquidiano, sêmen, saliva e leite materno. Infelizmente, resultados falso-positivos podem ser obtidos em indivíduos expostos a outros flavivirus ou mesmo em indivíduos vacinados contra a febre amarela por causa das reações cruzadas. Por outro lado, para validar diagnósticos tardios não há outro recurso além dos testes sorológicos. Assim, testes de IgG negativos para dengue, chikungunya e ZIKV são evidência prática de ausência de exposição intraútero (ZANLUCA et al., 2015; EUROCAT, 2016).

1.4 JUSTIFICATIVA

A incidência de casos de infecção por ZIKV na população geral apresenta taxas maiores em estados da região Nordeste do Brasil, como no estado da Bahia (340 casos para cada 100 mil habitantes em 2016). No estado do Rio Grande do Sul (RS), o vírus somente se tornou autóctone em abril de 2016, o que coincidiu com o início do inverno, chegando a uma incidência máxima de 1,7 casos por 100 mil habitantes (BRASIL, 2017).

Portanto, uma investigação clínica e genética de crianças nascidas com microcefalia no nosso estado é uma questão relevante, especialmente no que se refere às infecções congênitas. Nesse momento, há um debate sobre qual seria a quantidade real de aumento de casos de microcefalia atribuídos à infecção pelo ZIKV no Brasil. 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 notificação dos casos de etiologia previamente existentes, tais quais outras infecções congênitas como a sífilis, toxoplasmose e citomegalovírus, a síndrome do álcool fetal e condições genéticas que incluem microcefalia como achado isolado ou sindrômico.

Desde que foi estabelecida a relação causal entre a infecção pré-natal pelo ZIKV e a microcefalia, o registro, vigilância e identificação de causas de microcefalia se tornou imperativo em nosso país. Em 2017 o número de casos de infecção por ZIKV diminuiu significativamente, mas casos ainda são registrados e existe a preocupação que uma epidemia possa acontecer no Sul, onde o vetor (*Aedes aegyptii*) é prevalente e a maior parte da população não tem imunidade ao ZIKV.

2 OBJETIVO

2.1 OBJETIVO PRIMÁRIO

Descrever as características dos recém-nascidos com microcefalia no estado do Rio Grande do Sul, comparando dois anos de vigilância: 2016 e 2017.

2.2 OBJETIVOS SECUNDÁRIOS

- Estimar a fração atribuível às infecções congênitas, em particular ao Zika Vírus na etiologia da microcefalia congênita no Rio Grande do Sul.
- Caracterizar os casos de Síndrome de Zika Congênita no estado do Rio Grande do Sul.

3 ARTIGO

Artigo em preparo para ser submetido na revista **Epidemiology and Infection**:

Prevalência e causas de microcefalia congênita no Rio Grande do Sul: 2016 e 2017

Anna Pires Terra^{1,2}; Catia Favreto³; Fernanda Santa Maria⁴; Tâmara Menezes⁴; Luciana Friedrich⁵; Sara Kvitko Moura⁴, Maria Teresa Vieira Sanseverino^{2,6,8}; Tani Maria Schilling Ranieri³; Silvani Herber⁵; Lavínia Schuler-Faccini^{2,6,7}.

¹Programa de Pós-Graduação em Genética e Biologia Molecular (PPGBM), Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS), Porto Alegre, Brasil.

²Serviço de Informação sobre Agentes Teratogênicos (SIAT), Porto Alegre, Brasil.

³Centro Estadual de Vigilância em Saúde (CEVS), Secretaria de Saúde do Estado do Rio Grande do Sul (SES/RS), Rio Grande do Sul, Porto Alegre, Brasil.

⁴Programa de Pós-Graduação no Programa de Saúde da Criança e do Adolescente (PPGSCA), Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS), Porto Alegre, Brasil.

⁵Serviço de Neonatologia, Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), Porto Alegre, Brasil.

⁶Serviço de Genética Médica, Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), Brasil.

⁷Departamento de Genética, Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS), Porto Alegre, Brasil.

⁸Escola de Medicina, Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul (PUCRS), Porto Alegre, Brasil.

RESUMO

Introdução: Quase quatro anos após o Brasil ter sido notícia em todo o mundo pela associação entre o Zika Vírus (ZIKV) e a microcefalia, sabe-se agora que esta não é a única sequela, mas uma consequência de várias lesões cerebrais que caracterizam essa condição como Síndrome Congênita do Zika Vírus (SCZ). No Rio Grande do Sul (RS) não ocorreu surto, ainda que casos autóctones tenham sido identificados no início de 2016, com pico de incidência de apenas 1,7 casos por 100.000 habitantes. Desde que foi estabelecida a relação causal entre a infecção pré-natal pelo ZIKV e a microcefalia, o registro, vigilância e identificação de causas de microcefalia se tornou imperativo em nosso país. Em 2017 o número de casos de infecção por ZIKV diminuiu significativamente, mas casos ainda são registrados e existe a preocupação que uma epidemia possa acontecer no Sul, onde o vetor (*Aedes aegyptii*) é prevalente e a maior parte da população não tem imunidade ao ZIKV. **Objetivo:** O objetivo deste trabalho foi comparar os casos de microcefalia registrados em 2016 com os de 2017. **Metodologia:** Foi realizado um estudo transversal comparando todas as notificações de microcefalia congênita no estado do RS de 1º de dezembro de 2015 a 31 de dezembro de 2016 (Período 1) e entre 01 de janeiro e 31 de dezembro de 2017 (Período 2). O atendimento para investigação destes casos é feito por no Serviço de Genética do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, onde um protocolo estruturado é aplicado a todos os casos. Foram analisados os diagnósticos etiológicos, com particular interesse nas infecções congênitas. Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do HCPA (nº 16-0577). **Resultados:** Foram registrados 58 casos confirmados de microcefalia (3,8/10.000 nascidos vivos) no Período 1; e 33 casos (2,3/10.000 nascidos vivos) no Período 2. As infecções congênitas foram identificadas como o principal fator causal, 50,0% no período 1 e 45,4% no período 2. O número de casos de microcefalia por de ZIKV foi 5,2% no período 1 e 3,0% no período 2; mas chama a atenção o número significativo casos com fenótipo compatível com o de Síndrome Congênita por ZIKV (n=5 ou 15,1%), mas que não se pode obter confirmação laboratorial. **Conclusão:** O surto de ZIKV no Brasil recuou, mas o RS continua sendo área de risco com aumento de possíveis casos em 2017 comparativamente com ano anterior.

Introdução

A infecção por Zika Vírus (ZIKV) foi considerada um quadro sem consequências sérias até outubro de 2015, quando um aumento acentuado no número de recém-nascidos com microcefalia grave foi observado no nordeste do Brasil.¹ Quase quatro anos após o Brasil ter sido notícia em todo o mundo pela associação entre o ZIKV e a microcefalia, sabe-se agora que esta não é a única sequela, mas uma consequência de várias lesões cerebrais que caracterizam essa condição como Síndrome Congênita do Zika Vírus (SCZ).²⁻⁴

Após a ampla cobertura da mídia observada em 2015 e 2016, pouco se noticiou sobre a doença em 2017, exceto que a incidência da mesma reduziu-se em todo o país, mas sem desaparecer, tornando-se uma condição de caráter endêmico.⁵ A extensão em que fatores como controle de vetores, comportamento humano modificado e práticas de notificação podem ter contribuído para o aparente declínio nos casos de ZIKV não é bem compreendido. São necessários modelos preditivos que ajudem os formuladores de políticas a prever quando e onde a próxima epidemia de ZIKV ou outra doença infecciosa emergente provavelmente atingirá, planejar campanhas de vacinação e direcionar tecnologias inovadoras de controle de vetores para as áreas de maior risco.¹ Neste sentido tornam-se necessários estudos epidemiológicos de vigilância de casos de microcefalia e seus fatores associados, a fim de manter o monitoramento deste defeito congênito sentinela.

Sabe-se que a prevalência da microcefalia ao nascer no Brasil atingiu 54,6 casos por 100.000 nascidos vivos (NV) em 2015. A região com o maior prevalência foi o Nordeste (139 casos /100.000 NV), o que corresponde a 28 vezes os coeficientes médios anuais para essa região no período de 2000-2014 (5,0 casos por 100.000 NV).⁴ Por outro lado, no Rio Grande do Sul (RS), o estado mais ao sul do Brasil, não ocorreu surto, ainda que casos autóctones tenham sido identificados no início de 2016, com pico de incidência de 1,7 caso por 100.000 habitantes.⁶

A prevalência ao nascimento de casos de microcefalia no estado do RS, no período de dezembro de 2016 a dezembro de 2017, averiguada por Herber et al. (2018) foi de 3,8 casos por 10.000 nascidos vivos. Os casos confirmados de Síndrome Congênita por Zika Vírus representaram 5,2% deste total.⁷ No geral, o número de casos registrados de ZIKV

no Brasil diminuiu de 205.578 casos em 2016 para 13.353 em 2017 (até a semana epidemiológica 25), com a imunidade da população sendo considerada a principal causa do declínio. No entanto, a transmissão continuada dos quatro sorotipos do vírus da dengue (DENV) no Brasil e nas Américas ao longo de muitas décadas sugere que o ZIKV continuará a circular dentro do ciclo de transmissão humana.¹

O objetivo deste trabalho é comparar os dados de microcefalia registrados em 2016 com os de 2017, no estado do Rio Grande do Sul, onde os sistemas de vigilância devem estar continuamente preparados, pois até o momento nenhum surto com transmissão continuada de infecção por ZIKV foi registrado.

Metodologia

Estudo transversal analisando todas as notificações de microcefalia congênita no estado do Rio Grande do Sul, entre 1º de dezembro de 2015 e 31 de dezembro de 2016 (56 semanas epidemiológicas, ou Período 1) e entre 1º de janeiro e 31 de dezembro de 2017 (52 semanas epidemiológicas, ou Período 2).

Para esta análise, a microcefalia foi definida como o perímetro cefálico (PC) inferior a 2 escores-Z, corrigido por sexo e idade gestacional (IG), segundo as curvas do *Intergrowth-21st*.⁸ A avaliação dos casos seguiu as diretrizes do “Protocolo de Vigilância e Resposta à Ocorrência de Microcefalia” publicado pelo Ministério de Saúde.⁹

Todos os recém-nascidos foram notificados no Registro de Eventos em Saúde Pública (RESP) pelo primeiro profissional da saúde a identificar a microcefalia. Nesta notificação estão inseridos dados sobre a gestação (incluindo possíveis infecções e exposições, bem como viagens para áreas endêmicas do ZIKV), parto e nascimento (perímetro cefálico, peso e idade gestacional), achados clínicos e de imagem. Os casos foram subsequentemente classificados pela equipe de pesquisa como (1) casos não confirmados de microcefalia: bebês pré-termo sem outras anomalias (diagnóstico excluído de microcefalia ao ajustar o perímetro cefálico para o sexo e idade gestacional, de acordo com a curva *Intergrowth-21st*); PC pequeno em bebês proporcionalmente pequenos para a idade gestacional, com desenvolvimento normal e sem anomalias associada; PC de 32cm ao nascimento (critério para inclusão de caso de microcefalia apenas nos três primeiros

meses de notificação obrigatória) sem outras anomalias e com desenvolvimento normal no seguimento; (2) casos confirmados de microcefalia: todos os casos restantes.

Os casos confirmados de microcefalia foram classificados por etiologia, e as infecções congênicas foram diagnosticadas usando os seguintes critérios: (1) ZIKV – presença de história materna com dois ou mais sintomas como: erupção cutânea com prurido, dor articular, conjuntivite e febre baixa, além de anormalidades encontradas nos exames de neuroimagem, e do exame físico. Resultado positivo ou reagente em reação em cadeia da polimerase (PCR) do ZIKV (no sangue), ou testes imunológicos positivos (IgM ou IgG) e resultado negativo ou inconclusivo em pelo menos 1 STORCH; (2) Citomegalovírus (CMV) - confirmado por PCR positivo na urina; (3) Toxoplasmose e Rubéola – confirmadas através de sorologia positiva para imunoglobulinas (IgM) no sangue; (4) Sífilis - confirmada por triagem positiva do *Venereal Disease Research Laboratory* (VDRL) em uma amostra de sangue neonatal ou líquido cefalorraquidiano (LCR) ou um teste positivo de *Fluorescent Treponemal Antibody* (FTAAbs). (5) Diagnóstico de provável ZIKV. Segundo Brasil (2017) deve ser considerado como “caso confirmado de infecção congênica sem identificação etiológica” todos os casos notificados que possuem dois ou mais sinais e sintomas (em exame de imagem ou clínico), de mães sem relato de exantema ou febre sem causa definida durante a gestação e sem resultado laboratorial para STORCH-Z, por falta ou erro na coleta da amostra da mãe ou do RN, ou com resultado laboratorial negativo ou inconclusivo.¹⁰

Os testes sorológicos para toxoplasmose, rubéola e PCR para ZIKV de amostras maternas e neonatais foram realizados no Laboratório Central do Estado (LACEN). Os exames de VDRL para pesquisa de sífilis, a pesquisa de PCR para CMV na urina e os exames de neuroimagem foram realizados nos municípios de origem dos pacientes.

Os dados maternos e neonatais foram analisados pelo Centro de Vigilância em Saúde do Estado do Rio Grande do Sul (CEVS). Os registros foram revisados em conjunto pelo CEVS e pelo Serviço Nacional de Informação sobre Agentes Teratogênicos (SIAT), que conta com uma equipe multidisciplinar de médicos geneticistas, pediatras e enfermeiros especialmente treinados e é afiliado ao Serviço de Genética Médica (SGM) do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), um centro especializado e referência no Rio Grande do Sul.

Todos os pacientes receberam atendimento inicialmente em seus municípios de origem. Os casos de microcefalia confirmada foram encaminhados ao HCPA para avaliação clínica e, quando necessária, investigação adicional.

Recém-nascidos com história familiar de anomalias genéticas, consanguinidade, alteração em neuroimagem ou dismorfias sugestivas de condições genéticas foram submetidos a testes genéticos específicos (incluindo cariótipo e triagem de erros inatos do metabolismo), bem como exame físico detalhado, realizado por um geneticista, em conjunto com a investigação de potenciais causas infecciosas (Z-STORCH).

A prevalência de microcefalia foi calculada através do número de nascidos vivos no período de dezembro de 2015 a dezembro de 2016 (Período 1) e de janeiro a dezembro de 2017 (Período 2). Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), número: 16-0577.

Resultados

No total, 148 recém-nascidos foram notificados com microcefalia no estado do Rio Grande do Sul durante o Período 1, entre 153.744 nascidos vivos do período (prevalência: 9,6/10.000). No Período 2, 79 casos foram notificados em um total de 141.320 nascidos vivos (prevalência: 5,6/10.000). Uma diferença importante no período 2 foi a inclusão de testes rápido sorológico para triagem de positividade para ZIKV, realizados por um total de 65,8% dos RNs notificados.

Os dados demográficos maternos e neonatais são apresentadas na Tabela 1. No Período 1, 18 mães (18,3%) relataram ter consumido álcool durante a gravidez; dessas, 5 mães deram à luz neonatos com anormalidades no SNC de etiologia indefinida. Em comparação, no Período 2, o número de gestantes que usaram álcool diminuiu para 4 (10,2%), sendo que destas, 2 fizeram uso de drogas ilícitas concomitantemente (maconha e crack) e uma criança apresentou malformação do SNC (holoprosencefalia). O relato de uso de tabaco e outras drogas diminuiu também no Período 2.

Comparativamente, 58 casos de microcefalia (3,8/10.000 nascidos vivos) no Período 1, e 33 casos (2,3/10.000 nascidos vivos) no Período 2 foram confirmados. As microcefalias não confirmadas, ou seja, aquelas relacionadas à prematuridade, ao baixo

peso ao nascer (PIG), uso de substâncias como álcool e drogas, doenças maternas, entre outros, não tiveram alteração entre os Períodos 1 (60,8%) e 2 (58,2%) (Tabela 2).

As infecções congênitas permaneceram como o principal fator causal identificado, sendo responsáveis por 50% dos casos no Período 1 e 45,4% no Período 2. Destaca-se entre estas infecções, a queda de notificação nos casos de sífilis (22,4% para 12,1%) e toxoplasmose (12,1% para 3%). A prevalência de casos de ZIKV foi 5,2% e 3,0%, mas houveram 5 casos prováveis infecções congênitas por ZIKV mas sem confirmação etiológica por falta de exame laboratorial acurado ou no tempo adequado (15,1%). Quando incluídos estes casos prováveis, observa-se um aumento estatisticamente significativo no Período 2.

No Período 2 houve um aumento nos casos confirmados de síndrome genética (10,3% para 24,2%) com a diminuição proporcional no número de casos de síndromes genéticas em investigação (19% para 9,1%). As notificações de malformações isoladas do SNC tiveram um pequeno aumento do período 1 (15,5%) para o 2 (21,2%). Os três casos referentes ao Período 1, já foram descritos no artigo de Herber et al. 2018. Os outros seis casos (um confirmado e cinco prováveis) do Período 2 estão descritos abaixo na tabela 3, bem como as dismorfológicas encontradas descritas na Figura 1.

Discussão

No período entre outubro de 2015 e maio de 2017, 26 países das Américas notificaram casos confirmados de síndrome congênita do ZIKV. Durante esse período, 3.374 casos (82%) ocorreram no Brasil.¹¹ Em 2017, da SE 1 à SE 52, foram registrados 17.593 casos prováveis de doença aguda pelo vírus Zika no país. Já em 2018, até a SE 52, este número foi de 8.680, com taxa de incidência de 4,2 casos por 100.000 habitantes; destes, 3.984 (45,9%) casos foram confirmados. A região Sudeste apresentou o maior número de casos prováveis (3.149 casos; 36,3%) em relação ao total do país. Em seguida, aparecem as regiões Nordeste (2.425 casos; 27,9%), Centro-Oeste (1.733 casos; 20,0%), Norte (1.326 casos; 15,3%) e Sul (47 casos; 0,5%).¹² No estado do Rio Grande do Sul, por sua vez, em 2017 foi notificado 1 caso de SCZ e 5 casos prováveis.

A prevalência de microcefalia no estado do RS caiu de 3,8/10.000 em 2015 e 2016 para 2,3/10.000 em 2017, apesar de ainda estar muito acima da estimativa de 0,5/10.000

nascidos vivos registrada em 2015⁶ antes do surto de microcefalias por ZIKV. Por outro lado, os casos de suspeita de microcefalia por ZIKV aumentaram significativamente. Isto pode representar um aumento da circulação de ZIKV no nosso estado. A diminuição dos casos totais de microcefalia pode ser, por outro lado atribuída ao fato de menor notificação por parte dos profissionais de saúde de casos com fenótipo não sugestivo de infecção congênita.

Castro et al. (2018) demonstraram que 2.751 casos de CZS foram confirmados de 2015 a 2017. Embora a transmissão autóctone do ZIKV tenha sido confirmada em todos os estados brasileiros, a distribuição geográfica dos casos de CZS não foi uniforme. Os casos diminuíram desde maio de 2016 e, do total de casos confirmados de CZS desde 2015, apenas 76 nasceram em 2017.¹³ Este estudo comparou dois períodos de notificação de microcefalia, sendo que no Período 1, 50% dos casos estavam relacionados à infecção, mas apenas 10,4% eram secundários ao ZIKV. Já no Período 2, 45,4% dos casos estavam relacionados à infecção. Contudo, considerando-se os casos de SCZ confirmada e provável, esses representam 40% do total de casos de infecção congênita notificados, neste estudo. Este número torna-se bastante expressivo no período 2, visto que foram incluídos novos critérios¹⁰ para diagnóstico de casos de ZIKV, o que foi importante em estados como o RS, onde não houve um grande número de casos de SCZ e que, conseqüentemente, durante o pré-natal pode não ter se dado a devida atenção a possíveis sinais e sintomas indicativos desta infecção congênita.

Estudos de modelagem estatística vêm sendo utilizados com o objetivo de prever quais regiões do mundo serão mais afetadas pela doença. Tais modelos preditores são importantes não apenas para direcionar medidas de prevenção e planejar a alocação de recursos terapêuticos, mas também para orientar onde os projetos de pesquisa devem concentrar esforços para elucidar inúmeros aspectos ainda desconhecidos da doença. Os modelos utilizam informações como a presença, eficiência e densidade de vetores, densidade populacional, temperatura e umidade local, altitude, imunidade ou susceptibilidade da população residente, histórico de ocorrência de outras arboviroses e deslocamentos populacionais entre regiões.¹⁴ Diversas regiões do Brasil mantêm-se assinaladas como áreas de risco elevado de transmissão do ZIKV, incluindo São Paulo e RS, onde sabe-se que, comparativamente à região Nordeste do país, a ocorrência de casos foi menor, e grande parte da população permanece susceptível à infecção.⁵

Quanto às síndromes genéticas, a diferença nos períodos provavelmente reflete o aperfeiçoamento diagnóstico dos casos suspeitos, uma vez que houve uma diminuição nos casos em investigação. Por outro lado, as microcefalias de causa obstétrica continuam com a mesma frequência.

Uma importante observação deste trabalho é o número de casos em que houve diagnóstico clínico-epidemiológico de SCZ sem comprovação laboratorial. Isto se deve às limitações ainda existentes dos testes diagnósticos. Além disso, reflete ainda a falta de diagnóstico desta infecção na população adulta. Isto leva a dados contraditórios, onde o número de casos registrados de infecção por ZIKV na população do RS é possivelmente inferior aos casos diagnosticados em recém-nascidos. Neste contexto, um exame clínico detalhado e direcionado, baseado nas descrições de casos já realizados tem um papel decisivo na detecção dos casos de SCZ.¹⁵⁻¹⁷

Os impactos sociais e econômicos da microcefalia são de natureza tardia e duradoura. Nos países em desenvolvimento, marcados por desigualdades sociais e econômicas, essa relação é perceptível; portanto, além do controle vetorial realizado pelos órgãos públicos brasileiros, são necessários investimentos maciços em serviços de infraestrutura pública. Entende-se, portanto, que uma resposta internacional contínua, intensificada e interdisciplinar seja necessária para melhorar a capacidade de antecipar, controlar e mitigar o risco de ZIKV e de outros arbovírus re-emergentes e emergentes que constituem ameaças à saúde pública. Estas práticas preventivas devem ser ancoradas na promoção da saúde e práticas de proteção, que permitem a identificação de crianças mais vulneráveis e com alto risco de doença, morbidade e mortalidade.

Em conclusão, o surto de ZIKV no Brasil recuou, mas o RS continua sendo área de risco com aumento de possíveis casos em 2017 comparativamente com ano anterior. Desta forma, no nosso estado a vigilância para casos de infecção por ZIKV e microcefalia devem se manter ativa.

Referências

1. Lowe R, Barcellos C, Brasil P, Cruz OG, Honório NA, Kuper H, Carvalho MS. The Zika Virus Epidemic in Brazil: From Discovery to Future Implications *Int. J. Environ. Res. Saúde Pública*. 2018; 15(1):96.
2. Rasmussen SA, Jamieson DJ, Margaret AH, et al. Zika Virus and Birth Defects — Reviewing the Evidence for Causality. *N Engl J Med*. 2016; 374:1981-1987.

3. Proença-Modena JL, Milanez GP, Costa ML, Judice CC, Costa FB. Zika virus: lessons learned in Brazil. *Microbes and Infection*. 2018; 20:661-669.
4. França TLB, Medeiros WR, Souza NL, Longo E, Pereira SA, França TB, Sousa KG. Growth and Development of Children with Microcephaly Associated with Congenital Zika Virus Syndrome in Brazil. *Int J Environ Res Public Health*. 2018; 15(9):1990.
5. Silva IAS. O Zika vírus não é mais um problema em nosso meio? *Einstein (São Paulo)*. 2018;16(1):1-2
6. Brasil. Monitoramento dos casos de dengue, febre de chikungunya e febre pelo vírus Zika até Semana epidemiológica 52. Boletim epidemiológico nº 3. Secretaria de Vigilância em Saúde. Brazilian Ministry of Health. 2016.
7. Herber S, Silva AA, Sanseverino MTV, Friedrich L, Ranieri TMS, Favreto C, Fraga LR, Terra AP, Schwartz IVD, Schuler-Faccini L. Prevalence and causes of congenital microcephaly in the absence of Zika virus outbreak in Southern Brazil. *J Pediatr (Rio J)*. 2018.
8. Oliveira WK, Cortez-Escalante J, De Oliveira WTG, et al. Increase in Reported Prevalence of Microcephaly in Infants Born to Women Living in Areas with Confirmed Zika Virus Transmission During the First Trimester of Pregnancy – Brazil. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2015; 65:242-247.
9. Brasil. Protocolo de Vigilância e Resposta a Ocorrência de Microcefalia e/ou Alterações do Sistema Nervoso Central (SNC). Brazilian Ministry of Health. 2016.
10. Brasil. Orientações integradas de vigilância e atenção à saúde no âmbito da Emergência de Saúde Pública de Importância Nacional: procedimentos para o monitoramento das alterações no crescimento e desenvolvimento a partir da gestação até a primeira infância, relacionadas à infecção pelo vírus Zika e outras etiologias infecciosas dentro da capacidade operacional do SUS. Brazilian Ministry of Health. 2017.
11. Albuquerque MFP, Souza WV, Araújo TVB, Braga MC, Miranda-Filho DB, Ximenes RAA, de Melho Filho DA, Brito CAA, Valongueiro S, Melo APL, Brandão-Filho SPB, Martelli CMT. The microcephaly epidemic and Zika virus: building knowledge in epidemiology. *Cad. Saúde Pública*. 2018; 34 (10).
12. Brasil. Monitoramento dos casos de dengue, febre de chikungunya e doença aguda pelo vírus Zika até a Semana Epidemiológica 52 de 2018. Boletim epidemiológico nº4. Brazilian Ministry of Health. 2019.
13. Castro MC, Han QC, Carvalho LR, Victora CG, França GVA. Implications of Zika virus and congenital Zika syndrome for the number of live births in Brazil. *PNAS*. 2018; 115(24):6177-618.

14. Costa F, Ko AI. Zika virus and microcephaly: where do we go from here? *Lancet Infect Dis.* 2018;18(3):236-237.
15. Schuler-Faccini L, Ribeiro EM, Feitosa IM, et al. Possible Association Between Zika Virus Infection and Microcephaly - Brazil. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2016; 65:59-62.
16. Graham KA, Fox DJ, Talati A, et al. Prevalence and Clinical Attributes of Congenital Microcephaly - New York, 2013-2015. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2017; 66 (5):125-129.
17. Reynolds MR, Jones AM, Peterson EE et al. Vital Signs: Update on Zika Virus-Associated Birth Defects and Evaluation of All U.S. Infants with Congenital Zika Virus Exposure - U.S. Zika Pregnancy Registry, 2016. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2017;

Tabela 1: Características neonatais e maternas dos recém-nascidos notificados com microcefalia no Rio Grande do Sul, Brasil: 2016 e 2017.

Características Neonatais	Período 1		Período 2		P
	N	%	N	%	
Sexo	n=148		n=76		
Feminino	86	58,1	38	50,0	0,31
Masculino	62	41,9	38	50,0	
Peso ao nascer	n=148		n=76		
Muito baixo (<1500 g)	14	9,4	8	10,5	0,09
Baixo (1500–2500 g)	78	52,7	31	40,8	
Normal (>2500 g)	56	37,8	37	48,7	
Pequeno para Idade Gestacional	n=148		n=76		
	48	32,4	34	44,7	0,09
Prematuridade (<37 semanas)	n=148		n=72		
	35	23,6	18	25,0	0,96
Características maternas	N	%	N	%	
Idade	n=148		n=78		
Abaixo 20 anos	34	22,9	11	14,1	0,05
20–35 anos	86	58,1	58	74,3	
Acima 35 anos	28	18,9	9	11,5	0,11
Etnia	n=148		n=75		
Branca	99	66,9	51	68	0,98
Parda	21	14,2	10	13,4	
Negra	28	18,9	14	18,6	
Exposição gestacional	n=98		n=39		
Álcool	18	18,3	4	10,2	0,36
Tabaco	30	30,6	5	12,8	0,03

Drogas ilícitas

14

14,3

3

7,7

Tabela 2: Descrição das causas diagnósticas dos recém-nascidos notificados com microcefalia no Rio Grande do Sul, Brasil: 2016 e 2017.

	Período 1		Período 2		P
	N	%	N	%	
Total dos casos de microcefalia “confirmados”	58/148	39,2	33/79	41,8	0,81
Infecção Congênita	29	50,0	15	45,4	0,82
Sífilis	13	22,4	4	12,1	
Toxoplasmose	7	12,1	1	3	
Citomegalovírus	6	10,3	4	12,1	
Zika Vírus*	3	5,2	1	3	0,04*
Provável ZIKV	-	-	5	15,1	
Síndromes Genéticas Confirmadas	6	10,3	8	24,2	0,08
Síndrome de Down	5	8,6	2	6,1	
Cornélia de Lange	1	1,7	0	0	
Síndrome de Patau	-	-	1	3	
Síndrome de Walker-Warburg	-	-	1	3	
Síndrome de Dandy-Walker	-	-	1	3	
Síndrome de Apert	-	-	1	3	
Espectro Oculo-auriculo-vertebral	-	-	1	3	
Síndrome de Rett	-	-	1	3	
Possível condição genética em investigação	11	19,0	3	9,1	0,34
Malformação isolada do SNC	9	15,5	7	21,2	0,69
Encefalopatia	3	5,2	1	3	
Agenesia de corpo caloso	3	5,2	1	3	
Poroencefalia e agenesia do corpo caloso	2	3,4	0	0	
Lisencefalia	1	1,7	0	0	
Hidrocefalia	-	-	3	9,1	
Holoprosencefalia	-	-	1	3	
Microcefalia familiar	3	5,2	0	0	-
Total casos de microcefalia excluídos	90/148	60,8	46/79	58,2	0,81

PC<32 ¹ com desenvolvimento normal	20	13,4	0	0
Microcefalia por outras razões obstétricas ²	70	82,6	50	100

¹Critério de notificação de dezembro de 2015 à fevereiro de 2016.

²Incluídos prematuros (excluídos depois de corrigidos pela curva *Intergrowth-21st*), pequenos para idade gestacional (PIG), sem particularidades e com desenvolvimento normal para idade.

*Teste de significância incluindo casos confirmados e prováveis.

Tabela 3: Caracterização dos seis pacientes com síndrome ZIKV confirmada ou suspeita no ano de 2017.

Nº	Sexo	Idade ^a	IG ^b	PC ^c	Escore Z ^d	Trimestre ^e	Fenótipo Disruptivo ^f Síndrome ZIKA	STORCH-Z ^g	DNPM ^h	Resultado RNM/TC compatível
1	F	10	37+1	28	-3,5	1º	Sim	PCR positivo ZIKV	Atraso	Sim
2	F	6	37	30	-2,2	2º	Sim	PCR negativo ZIKV	Atraso	Sim
3	M	4	40+3	29	-3,9	-	Sim	PCR negativo ZIKV	Atraso	Sim
4	F	3	38	29	-3,2	-	Sim	PCR negativo ZIKV	Atraso	Sim
5	M	1	40+4	30	-3,6	3º	Sim	PCR negativo ZIKV	Atraso	Sim
6	M	2	37+6	31	-1,9	3º	Sim	PCR negativo ZIKV	Atraso	Sim

^a Idade (meses) no momento da primeira consulta.

^b Idade gestacional (semanas + dias).

^c Perímetro cefálico ao nascimento (cm).

^d Escore Z segundo *Intergrowth-21st*.

^e Trimestre gestacional dos sintomas.

^f Critérios avaliados:

^g STORCH-Z: Sífilis, Toxoplasmose, Rubéola, Citomegalovírus, Herpes e Zika Vírus.

^h Desenvolvimento Neuropsicomotor.



Figura 1: A – Paciente com sobre de pele occipital; B - Paciente com retrognatia importante. C – Paciente com desproporção crânio-facial, pescoço curto; D – Paciente com desproporção crânio-facial, posterior sloping; E – Paciente com cavalgamento de suturas, ponta occipital, sobre de pele frontal; F – Paciente com sinofre; G – Paciente com filtro longo/apagado; H – Paciente com retração bitemporal.

4 DISCUSSÃO

Em 1994, Thomas Shepard, pioneiro no campo da teratologia, propôs um conjunto de sete critérios (Figura 1) que seriam usados para confirmar a teratogenicidade em humanos (SHEPARD, 1994). Estes foram desenvolvidos a partir de diversos critérios desenvolvidos por outros teratologistas e guiado por métodos que foram usados para identificar os teratógenos já conhecidos. Esses critérios foram usados para orientar as discussões sobre teratologia e para avaliar potenciais teratógenos. Rasmussen et al. (2016) utilizou os critérios de Shepard et al. (1994) como uma estrutura para avaliar se as evidências disponíveis apoiavam a hipótese de que a infecção pré-natal pelo ZIKV era uma causa de microcefalia e outras anomalias cerebrais.

Criterion No.	Criterion	Evidence	Criterion Met?
1	Proven exposure to the agent at one or more critical times during prenatal development	On the basis of case reports, case series, and epidemiologic studies of microcephaly that are associated with laboratory-confirmed or presumed Zika virus infection, the timing of Zika virus infection associated with severe microcephaly and intracranial calcifications appears to be in the late first or early second trimester. ^{14,20}	Yes
2	Consistent findings by ≥ 2 high-quality epidemiologic studies, with control of confounding factors, sufficient numbers, exclusion of positive and negative bias factors, prospective studies if possible, and relative risk ≥ 6	On the basis of data from Brazil, the temporal and geographic association between Zika virus illness and cases of microcephaly is strong. ¹ Two epidemiologic studies have been published. In a study in Brazil ¹⁴ that used a prospective cohort design, 29% of women with Zika virus infection at any time during pregnancy had abnormalities on prenatal ultrasonography, some of which have not been confirmed postnatally. In a study in French Polynesia, ² retrospective identification of eight cases of microcephaly and the use of serologic and statistical data and mathematical modeling suggested that 1% of fetuses and infants born to women with Zika virus infection during the first trimester had microcephaly; the risk ratio in this analysis was approximately 50, as compared with the baseline prevalence of microcephaly. No other epidemiologic studies have examined this association to date.	Partially
3	Careful delineation of clinical cases; a specific defect or syndrome, if present, is very helpful	The phenotype has been well characterized in fetuses and infants with presumed congenital Zika virus infection, including microcephaly and other serious brain anomalies, redundant scalp skin, eye findings, arthrogryposis, and clubfoot. ^{15,20-23} The phenotype in some infants appears to be consistent with the fetal brain disruption sequence, ^{20,22} which has been observed after infection with other viral teratogens. ²⁴	Yes
4	Rare environmental exposure that is associated with rare defect	Reports of fetuses and infants with microcephaly who are born to women with brief periods of travel to countries with active Zika virus transmission are consistent with Zika virus being a rare exposure. ^{16,18,19} The defect, congenital microcephaly, is rare, with a birth prevalence of approximately 6 cases per 10,000 liveborn infants, according to data from birth-defects surveillance systems in the United States. ²⁵	Yes
5	Teratogenicity in experimental animals important but not essential	No results of an animal model with Zika virus infection during pregnancy and fetal effects have yet been published.	No
6	Association should make biologic sense	Findings are similar to those seen after prenatal infection with some other viral teratogens (e.g., cytomegalovirus, rubella virus). ²⁶ Animal models have shown that Zika virus is neurotropic, ^{27,28} which supports biologic plausibility. Evidence that Zika virus infects neural progenitor cells and produces cell death and abnormal growth, ²⁹ along with evidence of Zika virus in brains of fetuses and infants with microcephaly, on the basis of immunohistochemical staining and identification of Zika virus RNA and live virus, ^{16,17,19} provides strong biologic plausibility.	Yes
7	Proof in an experimental system that the agent acts in an unaltered state	This criterion applies to a medication or chemical exposure, not to infectious agents.	NA

* The criteria listed here were proposed by Shepard.⁹ Criteria 1, 2, and 3 or criteria 1, 3, and 4 are considered to be essential, whereas criteria 5, 6, and 7 are helpful but not essential. Partial evidence is insufficient to meet a criterion. NA denotes not applicable.

Figura 1: Critérios para identificação de teratógenos conhecidos.

Fonte: Rasmussen et al. (2016).

De acordo com esses critérios, a causalidade é estabelecida quando os critérios 1, 3 e 4 (exposição rara - defeito raro) ou critérios 1, 2 e 3 (abordagem epidemiológica) são preenchidos. Desta forma Rasmussen et al. (2016) em seu artigo avaliou cada um dos critérios associando ao surto de microcefalia e possível associação com ZIKV. O primeiro critério afirma que uma exposição comprovada a um agente deve ocorrer em um momento crítico durante o desenvolvimento pré-natal. A microcefalia grave e outras anomalias cerebrais, observadas em muitos lactentes são consistentes com uma infecção que ocorre no primeiro ou no primeiro trimestre da gravidez. Vários relatos de casos e estudos mostraram que mulheres que tiveram fetos ou bebês com anomalias cerebrais congênitas que, com base nos sintomas da mãe ou confirmação laboratorial, foram causadas por infecção pelo ZIKV foram infectadas no primeiro ou no início do segundo trimestre de gravidez (SCHULER-FACCINI et al., 2016; MLAKAR et al., 2016; MARTINES et al., 2016), uma análise do momento da transmissão confirmada pelo laboratório do ZIKV em alguns estados do Brasil e do aumento dos casos de microcefalia identificou o primeiro trimestre como o período crítico de tempo para a infecção. As infecções pelo ZIKV que ocorrem no final da gravidez têm sido associadas com crescimento intra-uterino restrito e morte fetal. Portanto concluiu-se que o primeiro critério de Shepard foi cumprido.

O segundo critério de Shepard requer que dois estudos epidemiológicos de alta qualidade apoiem a associação. Embora os dados ecológicos não necessariamente se qualifiquem como um estudo epidemiológico, os dados do Brasil sobre a associação temporal e geográfica entre a infecção pelo zika vírus e o posterior aparecimento de bebês com microcefalia congênita são convincentes (TEIXEIRA et al., 2016; REEFHUIS et al., 2016; OLIVEIRA et al., 2016). Dois estudos epidemiológicos também forneceram suporte (CAUCHAMEZ et al., 2016; BRASIL et al., 2016).

O terceiro critério, referente a um delineamento cuidadoso de casos clínicos com achado de um defeito ou síndrome específico, parece ser cumprido. Os teratógenos anteriores causaram defeitos congênitos específicos ou síndromes, em vez de uma ampla gama de defeitos congênitos. Muitos fetos e crianças com suspeita de infecção congênita pelo zika vírus tiveram um padrão típico, incluindo microcefalia severa, calcificações intracranianas e outras anomalias cerebrais, às vezes acompanhadas de achados oculares, pele de couro cabeludo redundante, artrogripose e pé torto (VENTURA et al., 2016; SCHULER-FACCINI et al., 2016), tais achados levaram ao que hoje se denomina como:

Síndrome Congênita do Zika. Com base em detalhes clínicos de um número limitado de casos, algumas crianças com infecção congênita presumida pelo ZIKV tiveram características que foram consistentes com a sequência de disrupção cerebral fetal, um fenótipo envolvendo o cérebro que é caracterizado por microcefalia severa, sobreposição de suturas cranianas, osso occipital proeminente, pele do couro cabeludo redundante e comprometimento neurológico considerável (VENTURA et al., 2016; SCHULER-FACCINI et al., 2016; RASMUSSEN et al., 2016).

O quarto critério de Shepard refere-se à associação entre uma exposição rara e um defeito raro; concluiu-se que este critério também foi cumprido. O defeito raro que ocorre após uma exposição rara durante a gravidez implica causalidade devido à improbabilidade de os dois eventos raros ocorrerem juntos. Assim a microcefalia é considerada um defeito raro que se estima ocorrer em 6 crianças por 10.000 bebês nascidos vivos nos Estados Unidos. O ZIKV não seria uma exposição rara entre as mulheres que vivem no Brasil a partir de 2015. No entanto, relatos de resultados adversos de nascimento entre viajantes que passaram apenas um período de tempo limitado em uma área onde há transmissão ativa do vírus são consistentes com o fato de o ZIKV ser uma exposição rara (MLAKAR et al., 2016). Assim, segundo Rasmussen et al. (2016), os critérios 1, 3 e 4 de Shepard foram satisfeitos - evidência que é considerada suficiente para identificar um agente como um teratógeno.

Após a associação de microcefalia e infecção pelo ZIKV, diversos pesquisadores vêm acompanhando crianças com fenótipo característico da SCZ. Um estudo realizado nos Estados Unidos por Honein et al. (2017), acompanhou um total de 442 mulheres grávidas com possível infecção pelo ZIKV que preencheram os critérios de inclusão e completaram a gravidez. Entre essas mulheres, 271 (61%) eram assintomáticas, 167 (38%) eram sintomáticas e 4 (1%) tinham informações faltantes sobre o status dos sintomas. Todas as mulheres grávidas com gestações completas incluídas neste relatório apresentavam infecções pelo vírus Zika associadas à viagem, ou através de contato sexual com um viajante; quatro foram presumidos como resultado da transmissão sexual em um não-viajante. Entre as 442 gestações concluídas, havia 26 fetos ou bebês (6%; IC95%, 4% - 8%) com defeitos congênitos, incluindo 21 bebês com defeitos congênitos entre 395 nascidos vivos e 5 fetos com defeitos congênitos em 47 casos de gravidez (abortos espontâneos, interrupções na gravidez e natimortos). Vinte e dois (85%) desses fetos ou

crianças tinham anormalidades cerebrais, microcefalia ou ambos. Esses 22 fetos ou lactentes incluíram 4 com microcefalia e nenhuma neuroimagem relatada, 14 com microcefalia e anormalidades cerebrais, e 4 com anormalidades cerebrais sem um achado de microcefalia. Anormalidades cerebrais relatadas incluíram calcificações intracranianas, anormalidades do corpo caloso, formação cortical anormal, atrofia cerebral, ventriculomegalia, hidrocefalia e anormalidades cerebelares. Onze dos 22 fetos ou lactentes tiveram calcificações intracranianas com ou sem outras anomalias cerebrais. Entre os 4 com defeitos congênitos que não tinham anormalidades cerebrais evidentes ou microcefalia, 2 tinham encefalocele, 1 tinha anormalidades oculares e 1 tinha anormalidades auditivas. Os 18 lactentes com um achado de microcefalia representam 4% (18/442) das gestações completas. Os 26 casos de defeitos congênitos ocorreram em fetos ou bebês de mulheres grávidas com exposição nos seguintes países com transmissão ativa do ZIKV durante a gravidez: Barbados, Belize, Brasil, Colômbia, República Dominicana, El Salvador, Guatemala, Haiti, Honduras, México, República das Ilhas Marshall e Venezuela. Entre os 4 com defeitos congênitos que não tinham anormalidades cerebrais evidentes ou microcefalia, 2 tinham encefalocele, 1 tinha anormalidades oculares e 1 tinha anormalidades auditivas. Os 18 lactentes com um achado de microcefalia representam 4% (18/442) das gestações completas (HONEIN et al., 2017).

No estudo de Honein et al. (2017), a proporção de gestações com defeitos congênitos foi semelhante após a doença sintomática ou assintomática por ZIKV. A maioria dos defeitos congênitos relatados foi entre fetos ou bebês de mulheres com sintomas ou exposição no primeiro trimestre da gravidez. A orientação do CDC recomenda o teste do ZIKV para todas as mulheres com possível exposição durante a gravidez, independentemente dos sintomas. O fato de que havia proporções similares com defeitos congênitos entre aqueles com infecções maternas sintomáticas e assintomáticas apoia a importância de triagem de todas as mulheres grávidas para exposição ao ZIKV e testes de acordo com as orientações do CDC (HONEIN et al., 2017).

O monitoramento longitudinal dos bebês com possível infecção congênita pelo ZIKV é essencial para caracterizar completamente os desfechos. Há relatos de bebês sem microcefalia com infecção congênita pelo ZIKV que apresentam desenvolvimento anormal do cérebro pós-natal ou efeitos adversos que não são imediatamente aparentes no nascimento (MARTINES et al., 2017). Além disso, futuras observações podem elucidar o

possível papel da infecção pelo ZIKV em outros desfechos, incluindo abortos espontâneos e natimortos, bem como outros defeitos congênitos estruturais que atualmente não fazem parte dos critérios de inclusão para vigilância de defeitos congênitos associados ao ZIKV (HONEIN et al., 2017).

Durante o estudo de Pomar et al. (2017), 1690 gestantes foram submetidas à triagem laboratorial para infecção por ZIKV, das quais 498 (29,5%) foram consideradas positivas para ZIKV por RT-PCR e/ou análise sorológica. Um total de 301 (60,4%) desses pacientes infectados foram acompanhados na unidade de diagnóstico pré-natal e representam a coorte positiva para o ZIKV. Cinquenta e dois (17,3%) destes pacientes apresentavam sintomas clínicos de infecção por ZIKV (febre, prurido, eritema, conjuntivite, artralgia ou mialgia) na 6^a a 32^a semana de gestação e 10 (3,3%) tinham viremia prolongada durante a gravidez. Durante o mesmo período de estudo, 399 mulheres com sorologia negativa para o ZIKV durante a gravidez concordaram em realizar exames de ultrassonografia mensais (POMAR et al., 2017).

Outro estudo realizado por Brasil et al. (2017), avaliou mães expostas ao ZIKV no Rio de Janeiro. Um total de 49 dos 117 bebês nascidos vivos (42%) que haviam sido expostos ao ZIKV no útero tiveram achados anormais no primeiro mês de vida. Quase todas as anormalidades afetaram o SNC. Calcificações cerebrais, atrofia cerebral, aumento ventricular e hipoplasia de estruturas cerebrais foram observadas em vários lactentes, com calcificações cerebrais observadas em crianças infectadas até 34 semanas de gestação. Hemorragias cerebrais parenquimatosas foram observadas em algumas crianças, incluindo uma cuja mãe foi infectada pouco antes do parto com 39 semanas de gestação. Um total de 31 das 49 crianças (63%) tiveram resultados extremamente anormais em exames neurológicos como hipertonia, clônus, hiperreflexia, movimentos anormais, espasticidade, contraturas e convulsões foram identificados. Exames fundoscópicos anormais e avaliações auditivas anormais também foram avaliados (BRASIL et al., 2016).

Outras características identificadas incluíram polegar cortical, punhos cerrados mantidos além dos 3 meses de idade; fôveas nos joelhos ou cotovelos devido a contraturas do membro no útero; e pele do couro cabeludo redundante em crianças com circunferência da cabeça normal. Alguns RN que tiveram avaliações clínicas normais na primeira infância tiveram achados anormais de ressonância magnética e uma descrição comum foi “hipersinal em excesso em T2 na substância branca, difusa nas áreas peritrigonais

posteriores e menos evidente na substância branca parietal frontal com hipossinal na sequência de difusão” e indicam disfunção do trato cortical (BRASIL et al., 2016). O diagnóstico da infecção pelo ZIKV no Brasil depende da identificação do vírus por RT-PCR durante o período agudo da infecção. O vírus é detectável no sangue durante o período de viremia aguda e sintomas iniciais e subsequentemente é eliminado na urina, geralmente por 3 a 14 dias. Como os ensaios de RT-PCR para o ZIKV geralmente não estão disponíveis, a maioria dos casos de infecção por ZIKV no Brasil é diagnosticada clinicamente, sem confirmação laboratorial.

Conforme este mesmo estudo (BRASIL et al., 2016), fetos infectados no primeiro trimestre tiveram achados sugestivos de alteração patológica durante a embriogênese, mas anormalidades no SNC foram observadas em fetos infectados até 39 semanas de gestação, o que reforça o tropismo viral do SNC. Potenciais achados sugestivos de insuficiência placentária foram identificados em lactentes nascidos pequenos para a idade gestacional ou que nasceram após sinais de sofrimento fetal. A microcefalia detectada pela ultrassonografia e confirmada ao nascimento foi observada em quatro casos (3,4%), mas em apenas um caso foi um achado isolado que não estava presente em conjunto com a restrição do crescimento fetal. No entanto, dois casos de microcefalia foram considerados desproporcionais. Embora a microcefalia tenha sido amplamente discutida em relação à infecção por ZIKV, é importante notar que outros achados, como calcificações cerebrais e restrição do crescimento fetal, estavam presentes com maior frequência. Observou-se uma variedade de achados neurológicos, incluindo déficits visuais e auditivos, atividade convulsiva, hipertonia, espasticidade, hiperreflexia, contraturas, disfagia e dificuldades de alimentação. Em seguimento adicional, manifestações clínicas adicionais de doença neurológica podem ser identificadas em bebês que não foram previamente encontrados para ter anormalidades.

Um relatório preliminar da Colômbia de quatro crianças com infecção ZIKV congênita confirmada por laboratório teve o seguinte breve resumo das anomalias entre as crianças: achados anormais cerebrais por ultrassonografia (1 bebê), avaliações auditivas anormais (3 bebês) e outros achados neurológicos incluindo hipotonia, pobre chupar ou engolir e artrogripose dos membros inferiores (número não especificado). Esses achados são consistentes com o fenótipo SZC (MOORE et al., 2017)

Com base nos dados disponíveis, parece que o momento mais comum da infecção, conforme determinado pelos sintomas maternos, é tardio primeiro e início do segundo trimestre; no entanto, a infecção no terceiro trimestre também é relatada entre os bebês afetados. Embora não tenha sido documentada nenhuma correlação definitiva entre o momento da infecção e a gravidade do fenótipo, entre uma série de 1501 nascidos vivos com investigação completa, os escores Z do perímetro cefálico variaram de acordo com o trimestre relatado de exposição, com os do primeiro trimestre mostrando os maiores escores negativos (FRANÇA et al., 2018 ; MOORE et al., 2017).

Descrições clínicas completas de fetos afetados, bebês e crianças pequenas são necessárias para ajudar a verificar conclusões baseadas em dados esparsos e ir além do fenótipo atual, o que provavelmente representa uma porção de um espectro mais amplo. Em particular, são necessários mais dados em lactentes com infecção congênita por ZIKV que não apresentam microcefalia ao nascimento e os achados cerebrais nesses lactentes. Além disso, o conhecimento sobre a frequência em que os vários componentes ocorrem em uma criança, bem como se qualquer componente(s) são recursos obrigatórios, está faltando neste momento (MOORE et al., 2017).

Atualmente, a maioria das anomalias congênitas relatadas é consistente com a natureza neurotrópica do vírus; no entanto, há relatos esporádicos de anomalias que tendem a ter a maior prevalência de nascimento na maioria das populações (por exemplo, defeitos cardíacos congênitos) e não são consistentes com a compreensão atual dos mecanismos patogênicos na CZS. A adição desses tipos de anomalias congênitas ao fenótipo CZS provavelmente exigirá estudos epidemiológicos para ajudar a excluir associações coincidentes e determinar um fenótipo mais completo para CZS (MOORE et al., 2017).

Shapiro-Mendoza et al. (2017), analisaram em seu estudo que entre os 122 fetos ou bebês que preencheram a definição de caso de vigilância para possíveis defeitos congênitos associados ao ZIKV, 108 (89%) foram classificados como tendo anormalidades cerebrais e/ou microcefalia. Possíveis defeitos congênitos associados ao ZIKV foram relatados entre as mulheres grávidas com início dos sintomas ou os resultados dos testes laboratoriais maternos positivos identificados durante todos os trimestres. Entre as mulheres com sintomas ou um resultado de teste positivo identificado durante o primeiro, segundo e

terceiro trimestres, 6%, 5% e 4% dos bebês ou fetos, respectivamente, foram relatados com possíveis defeitos congênitos associados ao ZIKV.

Como os dados disponíveis sugerem que o risco de defeitos de nascimento é maior quando a infecção ocorre no início da gravidez e há gestações em andamento com infecção no primeiro trimestre, será importante continuar monitorando os resultados da gravidez para determinar o impacto da infecção no início da gravidez sobre a porcentagem de bebês com possíveis defeitos congênitos associados ao ZIKV. Conforme Shapiro-Mendoza et al. (2017), os possíveis defeitos congênitos associados à ZIKV foram identificados em gestações com sintomas ou evidências laboratoriais de possível infecção materna recente pelo ZIKV em cada trimestre da gravidez. Desafios na determinação do momento exato da interpretação do limite de infecção; no entanto, os resultados adversos após a infecção durante a gravidez são consistentes com os resultados adversos associados a algumas outras infecções congênitas. O acompanhamento contínuo das crianças é fundamental para elucidar o impacto da infecção pelo ZIKV durante a gravidez, além das anormalidades detectadas no nascimento. O monitoramento de gestações em andamento com evidências laboratoriais de possível infecção recente pelo ZIKV e o acompanhamento contínuo do estado do bebê além da hospitalização do nascimento podem informar as recomendações de saúde pública para testes, avaliação e cuidados.

5 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Após o início da notificação compulsória para RN com microcefalia, foi possível descrever estas doenças e a associação com microcefalia. As ações que já existem no MS podem ser melhoradas principalmente nas causas evitáveis, como as infecções congênitas por sífilis. Uma vez que a prevalência de casos de sífilis no mundo vem aumentando. A prevenção ZIKV já vem sendo exaustivamente trabalhada pelo MS no controle do vetor e orientações para mulheres que desejam engravidar.

Este trabalho permitiu detectar, portanto, casos em que houve diagnóstico clínico-epidemiológico de SCZ sem comprovação laboratorial, já que ainda existem muitas limitações de testes diagnósticos. Refletindo diretamente na falta de diagnóstico desta infecção na população adulta, principalmente no estado do RS onde não houve um surto do vírus Zika. Isto leva a dados contraditórios, onde o número de casos registrados de infecção por ZIKV na população do RS é possivelmente inferior aos casos diagnosticados em recém-nascidos. A maioria dos casos de infecção congênita apresentou lesões neurológicas graves, principalmente os casos de ZIKV, o que pode ocasionar atraso no desenvolvimento neurológico, como em graves sequelas nestas crianças ao longo da primeira infância. Dessa forma, este estudo mostra a importância de seguir o rastreamento destas crianças notificadas com microcefalia, para que sirvam de comparação para outros estudos que já foram realizados e assim sirvam como base para políticas públicas de saúde, bem como o manejo dessas infecções na gravidez e cuidados na triagem e seguimento do RN.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ALCANTARA D, O'DRISCOLL M. Congenital microcephaly. **Am J Med Genet Part C Semin Med Genet.** 2014; 166C:124–139

ARAGAO M, HOLANDA AC, BRAINER-LIMA AM, PETRIBU NCL, CASTILLO M, VAN DER LINDEN 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 Am J Neuroradiol.** 2017;38(7):1427-34.

ASHWAL, S; MICHELSON, D; PLAWNER, L, DOBYNS, WB. 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.** 2009; 73: 887–97.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Orientações integradas de vigilância e atenção à saúde no âmbito da Emergência de Saúde Pública de Importância Nacional: procedimentos para o monitoramento das alterações no crescimento e desenvolvimento a partir da gestação até a primeira infância, relacionadas à infecção pelo vírus Zika e outras etiologias infecciosas dentro da capacidade operacional do SUS [recurso eletrônico]** / Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Secretaria de Atenção à Saúde – Brasília: Ministério da Saúde, 2017.158 p.

BRASIL, P; PEREIRA, JPP; MOREIRA, E; NOGUEIRA, RMR; DASCENO L. et al. Zika Virus Infection in Pregnant Women in Rio de Janeiro. **N Engl J Med.** 2016; 375: 2321-2334

CABRAL J, FAIÇAL A, ALMEIDA B, OLIVEIRA JV, EMBIRUÇU E, FERREIRA, N, et al. Neurodevelopmental delays arising from in utero exposure to Zika virus in Salvador, Brazil. **Int. J. Infect. Dis.** 2018; 73: 48-49.

CAMPOS, GS; BANDEIRA, AC; SARDI, SI. Zika Virus Outbreak, Bahia, Brazil. **Emerg Infect Dis.** 2015; 21: 1885-1886.

CRAGAN, JD; ISENBURG, JL; PARKER, SE, et al. Population-based microcephaly surveillance in the United States, 2009 to 2013: An analysis of potential sources of variation. **Birth Defects Res A Clin Mol Teratol.** 2016; 106 (11): 972-982.

CAUCHEMEZ S, BESNARD M, BOMPARD P, DUB T, GUILLEMETTE-ARTUR P, EYROLLE-GUIGNOT D, et al. Association between Zika virus and microcephaly in French Polynesia, 2013–15: a retrospective study. **Lancet.** 2016; 387: 2125–32.

DEL CAMPO M, FEITOSA IM, RIBEIRO EM, et al. The phenotypic spectrum of congenital Zika syndrome. **Am J Med Genet.** 2017; 173: 841–57.

DINH TC; BAC ND; MINH LB; NGOC VTN; PHAM VN et al. Zika virus in Vietnam, Laos, and Cambodia: are there health risks for travelers? **Eur J Clin Microbiol Infect Dis.** 2019.

EUROCAT. **Cases and prevalence (10,000 births) for all full member registries from 2008 to 2012.** <http://www.eurocat-network.eu/accessprevalencedata/prevalencetables>. Acessado 23 jan, 2018.

FRANÇA TLB, MEDEIROS WR, SOUZA NL, LONGO E, PEREIRA SA, FRANÇA TB, SOUSA KG. Growth and Development of Children with Microcephaly Associated with Congenital Zika Virus Syndrome in Brazil. **Int J Environ Res Public Health.** 2018; 15 (9): 1990.

GARCEZ, PP; LOIOLA, EC; MADEIRO DA COSTA, R; HIGA, LM; TRINDADE, P; DELVECCHIO, R; et al. (2016). Zika virus impairs growth in human neurospheres and brain organoids. **Science.** 2016; 352, 816–818. doi: 10.1126/science.aaf6116

HONEIN, MA; DAWSON, AL; PETERSEN, EE; JONES, AM; LEE, EH; YAZDY, MM, Et al. Birth Defects Among Fetuses and Infants of US Women With Evidence of Possible Zika Virus Infection During Pregnancy. **JAMA.** 2017; 317 (1).

JOUVANNIC, JM; FRISZER, S; LEPARC-GROFFAT, I, et al. Zika Virus Infection in French Polynesia. **The Lancet.** 2016; 387 (10023): 1051–1052.

LIU Y, LIU J, DU S, SHAN C, NIE K, ZHANG R, et al. Evolutionary enhancement of Zika virus infectivity in *Aedes aegypti* mosquitoes. **Nature.** 2017.

MARTINES, RB; BHATNAGAR, J; RAMOS, AMO; DAVI, HP; IGLEZIAS, SD; KANAMURA, CA; et al. Pathology of congenital Zika syndrome in Brazil: a case series. **The Lancet.** 2016; 388: 898-904.

MLAKAR, J; KORVA, M; TUL, N; POPOVIC, M, et al. Zika Virus Associated with Microcephaly. **N Engl J Med.** 2016; 374: 951-958.

MOORE, CA; STAPLES, JE; DOBYNS, WB; PESSOA, A; VENTURA CV; FONSECA EB, et al. Caracterizando o Padrão de Anomalias na Síndrome Congênita do Zika para Clínicos Pediátricos. **JAMA Pediatr.** 2017; 171 (3): 288-295.

OLIVEIRA, WK; CORTEZ-ESCALANTE J; OLIVEIRA, WTG.; CARMO, JM; HENRIQUES, CMP.; COELHO, GE; FRANÇA, G. Increase in Reported Prevalence of Microcephaly in Infants Born to Women Living in Areas with Confirmed Zika Virus Transmission During the First Trimester of Pregnancy – Brazil, 2015. **MMWR Morb Mortal Wkly Rep.** 2016; 65: 242-247.

OLIVEIRA, AS; MALINGER, G; XIMENES, R, SZEJNFELD, PO; ALVES SAMPAIO, S; BISPO DE FILIPPIS, AM. Zika virus intrauterine infection causes fetal brain abnormality and microcephaly: tip of the iceberg? **Ultrasound Obstet Gynecol.** 2017; 47: 6-7.

PAIXAO ES; LEONG WY; RODRIGUES LC; WILDER-SMITH A. Asymptomatic Prenatal Zika Virus Infection and Congenital Zika Syndrome. **Open Forum Infectious Diseases**, Volume 5, Issue 4, 2018.

POMAR L; MALINGER G; BENOIST G; CARLES G; VILLE Y; ROUSSET D; HCINI N; POMAR C. Association between Zika virus and fetopathy: a prospective cohort study in French Guiana. **Ultrasound Obstet Gynecol**. 2017; 49: 729 – 736.

RASMUSSEN, SA; JAMIESON, DJ; MARGARET, AH; PETERSEN, L. Zika Virus and Birth Defects - Reviewing the Evidence for Causality. **N Engl J Med**. 2016; 374: 1981-1987.

REEFHUIS, J; GILBOA, SM; JOHANSSON, MA; et al. Projecting month of birth for at-risk infants after Zika virus disease outbreaks. **Emerg Infect Dis** (in press).

SCHÜLER-FACCINI, L; RIBEIRO, EM; FEITOSA, IM, et al. Possible Association Between Zika Virus Infection and Microcephaly - Brazil, 2015. **MMWR Morb Mortal Wkly Rep**. 2016; 65: 59-62.

SIDDIQUE R, LIU Y, NABI G, SAJJAD W, XUE M, KHAN ES. Zika Virus Potentiates the Development of Neurological Defects and Microcephaly: Challenges and Control Strategies. **Frent Neurol**. 2019; 10: 319.

SHAPIRO-MENDOZA, CK; RICE, ME; GALANG, RR; FULTON, AC; VANMALDEGHEM, K; PRADO, MV, ELLIS, E et al. Ellington Pregnancy Outcomes After Maternal Zika Virus Infection During Pregnancy — U.S. Territories, January 1, 2016–April 25, 2017. **MMWR Morb Mortal Wkly Rep**. 2017; 66(23): 615–621.

SHEPARD TH. “Proof” of human teratogenicity. *Teratology* 1994; 50:97-98.

SILASI, M; CARDENAS, I; RACICOT, K, et al. Viral infections during pregnancy. **Am J Reprod Immunol**. 2015; 73: 199–213.

TETRO, JA. Zika and microcephaly: causation, correlation, or coincidence? **Microbes Infect**. 2016; 18 (3): 167-8.

TEIXEIRA MG, DA CONCEIÇÃO N COSTA M, DE OLIVEIRA WK, NUNES ML, RODRIGUES LC. The epidemic of Zika virus-related microcephaly in Brazil: detection, control, etiology, and future scenarios. **Am J Public Health** 2016;106:601-605

VAN DER LINDEN V, PESSOA A, DOBYNS W, BARKOVICH AJ, JÚNIOR HV, FILHO EL et al. Description of 13 Infants Born During October 2015-January 2016 With Congenital Zika Virus Infection Without Microcephaly at Birth - Brazil. **MMWR Morb Mortal Wkly Rep**. 2016 Dec 2;65(47):1343-1348.

VENTURA, CV; MAIA, M; VENTURA, BV; VAN DER LINDEN, V; ARAÚJO, EB; RAMOS, RC; ROCHA, MAW; CARVALHO, MD; VENTURA, LO. Achados

oftalmológicos em lactentes com microcefalia e infecção presumida pelo vírus Zika. **Arq. Bras. Oftalmol.** 2016; 79 (1).

VICTORA, C; SCHÜLER-FACCINI, L; MATIJASEVICH, A, et al. Microcephaly in Brazil – How to interpret reported numbers. **The Lancet.** 2016; 387: 621-5.

VILLAR, J; CHEIKH ISMAIL, L; VICTORA, CG., et al. International standards for newborn weight, length, and head circumference by gestational age and sex: the Newborn Cross-Sectional Study of the INTERGROWTH-21st. **Project. Lancet.** 2014; 384 (9946): 857-68.

VON DER HADEN, M; PIVARCSI, M; LIEBE, J. Diagnostic approach to microcephaly in childhood: a two-center study and review of the literature. **Dev Med Child Neurol.** 2014; 56: 732–741.

WALDORF, KMA; STENCEL-BAERENWALD JE; STUDHOLME, C; KAPUR RP; ARMISTEAD B; WALKER CL; MERILLAT S, et al. Congenital Zika virus infection as a silent pathology with loss of neurogenic output in the fetal brain. **Nature Medicine.** 2018; 24: 368–374.

WATANABE, S; TAN, NWW; CHAN, KWK; VASUDEVAN, SG. Assessing the utility of antivirals for preventing maternal-fetal transmission of zika virus in pregnant mice. **Antiviral Research.** 2019; 167: 104-109.

WHO. 2016. **Procedures concerning public health emergencies of international concern (PHEIC).** <http://www.who.int/ihr/procedures/pheic/en/>. Accessed February 3rd 2019.

ZANLUCA, C.; DE MELO, V.C.; MOSIMANN, A.L., et al. First report of autochthonous transmission of Zika virus in Brazil. **Mem Inst Oswaldo Cruz.** 2015; 110: 569-572.

ANEXOS

ANEXO A – Registro de Eventos em Saúde Pública

RESP Registro de Eventos em Saúde Pública

Registro de casos de Microcefalia e/ou alteração do sistema nervoso central (SNC)

Data da notificação: ____ / ____ / ____

Notificação de: [] [1] Feto com microcefalia [2] Feto sem microcefalia com outras malformações do SNC [3] Aborto espontâneo (gestante com exantema) [4] Natimorto com malformações (gestante com exantema) [5] Recém-nascido com microcefalia

Segundo definição vigente nos protocolos disponíveis no site www.saude.gov.br

Dados para identificação da gestante ou puérpera

Informe os dados sobre a gestante ou puérpera para que a vigilância possa realizar a investigação com o instrumento detalhado.

Nome da gestante/mãe: _____

Número do prontuário da gestante/mãe: _____

Tipo de documento: [] [1] Cartão SUS (preferencialmente) [2] CPF [3] Carteira de identidade (RG) [4] Sem documento de identificação

Número do Cartão SUS, CPF ou RG: Obs.: se não tiver documento coloque 0 em todo o campo _____

Data de Nascimento: Obs.: se não souber coloque a data 31/12/2015 ____ / ____ / ____

Idade da mãe: Obs.: se não tiver documento coloque 99 em todo o campo. ____ (anos)

Raça/Cor: [] [1] branca [2] preta [3] amarela [4] parda [5] indígena [9] ignorado

UF de residência: _____

Bairro: _____

Município de residência: _____

CEP: _____ - _____

Logradouro (Rua, Avenida): _____

Número: _____ Ponto de referência: _____

Telefone de contato da mãe (fixo ou celular): (____) _____

Identificação do nascido vivo ou natimorto

Nome do recém-nascido ou lactente: Obs.: se não nasceu ou não tiver nome coloque apenas "NA" que será classificado como não se aplica

Sexo: [] [1] masculino [2] feminino [3] indeterminado [9] ignorado

Data de Nascimento: ____ / ____ / ____

Peso (em gramas): _____ Comprimento (em centímetros): _____

Número da declaração de nascido vivo – DNV: _____

Número da Declaração de Óbito – DO: Deixar em branco, caso ainda esteja na gestação _____

Gestação e Parto

Informações sobre a identificação da microcefalia durante a gestação ou no pós-parto.

Deteção de microcefalia em: [] [1] Intraútero (na gestação) [2] Pós-parto [3] Não detectada microcefalia [9] ignorado

Idade gestacional na deteção da microcefalia (em semanas): _____ Obs.: pode ser ainda na gestação ou momento do parto. Caso não tenha microcefalia digite "99"

Classificação do recém-nascido ou lactente: [] [1] Pré-termo (< 37 semanas) [2] A termo (37 – 42 semanas) [3] Pós-termo (> 42 semanas) [4] Não se aplica [9] ignorado

Tipo de gravidez: [] [1] Única [2] Dupla [3] Tripla ou mais [9] ignorado

Perímetro cefálico (PC): (em centímetros com uma casa decimal) Registre o perímetro cefálico incluindo a decimal (exemplo: 31,5 ou 32,0) _____

Circunferência Craniana _____ (se detectado no Intraútero) (em centímetros). Registre o perímetro cefálico incluindo a decimal (exemplo: 28,5). Deixar em branco, caso não tenha realizado exame de imagem durante a gestação.

ANEXO B – Protocolo de Caracterização da embriopatia por Zika Vírus

CARACTERIZAÇÃO DO FENÓTIPO DA EMBRIOPATIA POR ZIKA VIRUS/ZIKA CONGENITA ROTEIRO DE EXAME CLÍNICO-DISMORFOLÓGICO E NEUROLÓGICO + PROTOCOLO DE EXAMES

Versão 29/06/2017

Identificação do Caso – Número _____ – CARTÃO SUS:					
Nome do RN/Paciente: _____					
Data de Nascimento: _____			Hora: _____		
Local de Nascimento (Cidade/UF): _____					
Nome da Mãe: _____			Idade: Mãe _____ anos / Pai _____ anos		
Endereço: _____					
Local de Moradia (Cidade/UF): _____			CEP: _____		
Telefone: () _____			Email: _____		
Serviço de atendimento para aplicação do Protocolo / Nº Prontuário: _____					
Data de atendimento: _____			Médico Examinador: _____		
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: _____					
Ultrassonografias na gestação: _____					
Diagnósticos no Pré-Natal, se houve: _____			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/Poisonantes 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: 01. Sim (quando) 02. Não 03. Indefinido	Mãe teve na gravidez: 01. Dengue 02. Chikungunya 03. Febre amarela 04. Outra Arbovírose: _____	Bebê mexeu no tetro: 01. Antes dos 5m 02. Após 5m 03. Pouco 04. _____	Parto – Tipo: 01. Normal 02. Cesárea 03. Fórceps _____	Apgar: 1': _____ 5': _____ Outros: _____	Destino: 01. Alojamento 02. Berçário 03. UTI _____
Antropometria ao nascer (24 a 48h DE VIDA)					
Idade Gestacional: ____ s ____ d percentil: _____	Ao nascer: Peso: _____ g percentil: _____	Estatura (cm): ____ . ____ percentil: _____	Perímetro cefálico (cm): ____ . ____ percentil: _____	Perímetro torácico (cm): ____ . ____ Relação PC/PT: ____ : ____	Comprimento Vértice-Cóccix: ____ : ____ Relação PC/VC: ____ : ____

ATENÇÃO: Anexar a esta ficha o TCLE, Heredograma, Documentação Fotográfica, Vídeos e Exames

CARACTERIZAÇÃO DO FENÓTIPO DA EMBRIOPATIA POR ZIKA – FORMULÁRIO DE RASTREAMENTO
Versão 29/06/2017

Antropometria no exame físico dismorfológico posterior ao nascimento					
Exame físico em: Data ____/____/____ Idade atual: _____	Peso: _____ g Percentil: _____	Estatura (cm): <input type="text"/> <input type="text"/> , <input type="text"/> Percentil: _____	Perímetro cefálico (cm): <input type="text"/> <input type="text"/> , <input type="text"/> Percentil: _____ Microcefalia: () Sim / () Não	PC Pai: _____ cm Percentil: _____ PC Mãe: _____ cm Percentil: _____	Perímetro torácico (cm): <input type="text"/> <input type="text"/> , <input type="text"/> Percentil: _____

Exames Clínicos	Variáveis	Data	Data	Data	Data	
Dismorfológicos	1.1	PC em centímetros (z score)				
	1.2	Comprimento				
	1.3	Peso				
	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	Suturas palpáveis ou cavalgadas				
	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 conspícuo edemaciado				
	20	Epicanto				
	21	Sínfise				
	22	Cílios longos				
	23	Estrabismo				
	24	Nistagno				
	25	Prose palpebral				
	26	Microftalmia				
	27	Filtro longo/apertado				
	28	Lábio superior fino				
	29	Anúscia de frênulo lingual				
	30	Hipertrofia alveolar				
	31	Retromúnia				
	32	Nevus (vasculares) em face				
	33	Excesso de pele em dorso				
	34	Fóveas: () punho / () cotovelo / () ombro / () quadril / () joelho				
	35	Mãos com contração				
	36	Campodactilia				
	37	Polegar cortical				
	38	Índex cortical				
	39	Préguas palmares profundas				
	40	"Padi": () dedos das mãos / () dedos dos pés				
	41	Pés tortos:				
	42	Artrogripose: () distal / () generalizada				
	43	Ptaeigium				
44	Hernia umbilical					
45	Outros dismorfismos:					
Outros	TORCHS Negativo					
	Infecção por Zika: () IgM / () IgG () PCR / MIs: () IgM / () IgG () MIs grávida PCR ()					

CARACTERIZAÇÃO DO FENÓTIPO DA EMBRIOPATIA POR ZIKA - FORMULÁRIO DE RASTREAMENTO
Versão 29/06/2017

Exames Clínicos	Variáveis	Data	Data	Data	Data
Neurológicos	Hipostividade motora				
	Hipertonia/opistótono				
	Hiperreflexia clonus				
	Mão fechada/Polegar cortical				
	Hipotonia axial ao sentar depois de 6º mês				
	Irritabilidade/hiperexcitabilidade				
	Choro excessivo/entrecorrido				
	Inconsolabilidade				
	Pouco alerta / Pouco contato com examinador				
	Atraso de desenvolvimento neuropsicomotor significativo (-2m Crono)				
Neurosensoriais	Fixa o olhar/ acompanha ao examinador				
	Responde a sons				
	Alteração de Fundoscopia/Oftalmológica/Visão				
	Alteração auditiva (EOA, BERA etc)				
Neuroimagem	Calcificação				
	Padrão giral simplificado				
	Dismorfismo ou assimetria ventricular				
	Excesso de Líquor ventricular (dilação) / Excesso de Líquor extra-axial				
	Alteração do corpo caloso				
	Alteração do cerebelo				
	Alteração de Substância Branca				

AVALIAÇÃO OFTALMOLÓGICA

Olhos - Exame realizado por () Dismorfologista / () Oftalmologista					
Fissura palpebral (cm)  OD: _____ cm Percentil: _____ OE: _____ cm Percentil: _____	Fissura palpebral (cm): OD: _____ cm Percentil: _____ OE: _____ cm Percentil: _____	Inspeção 01. Normal 02. Microftalmia 03. Exoftalmia 04. Assimetria _____	Motricidade ocular 01. Normal 02. Nistagmo _____ 03. Estrabismo _____	Distância Intercantal Externa (cm): [] [] , [] Percentil: _____	Distância Intercantal Interna (cm): [] [] , [] 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 _____	Íris 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): [] [] , [] 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 (pag. 6).

CARACTERIZAÇÃO DO FENÓTIPO DA EMBRIOPATIA POR ZIKA - FORMULÁRIO DE RASTREAMENTO
Versão 29/06/2017

Roteiro de Exame Neurológico (Gharpelli, Rev Med SP 2003)					
Impressão Geral, Contato, Movimentação, Tono					
Estado Comportamental durante o Exame 01. Sono quieto 02. Sono ativo 03. Despertar quieto 04. Despertar ativo 05. Choro	Padrão geral de comportamento 01. Adequado 02. Apático 03. Irritado	Choro 01. Normal (sonoro com timbre variável, responde a dor) 02. Monotono 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 Tesoura 03. Opistótono 04. _____	Tonus 01. Normal 02. Hipotonia 03. Hipertonia Espástica 04. Hipertonia Distônica	Equilíbrio (até 4º mês)/ Sustentação Cefálica 01. Apresenta 02. Não apresenta	Equilíbrio a Marcha (se o lactente já anda) 01. Ainda não anda 02. Marcha normal 03. Marcha atáxica 04. Outra: _____	Força nos MMSS: Manobra do Caracol (resistência a) 01. Normal 02. Diminuída 03. Aumentada	Força nos MMII: Manobra do Rachado (resistência a) 01. Normal 02. Diminuída 03. Aumentada
Paralisia (onde) 01. Não 02. Sim	Atividade ou Movimentação Espontânea 01. Ativo 02. Hipotativo 03. Hiperativo ou Agitado	Reatividade ou Movimentação Provocada 01. Reativo 02. Hiporreativo 03. Hiperreativo ou Hiperexcitável	Movimentos Anormais 01. Mastigatórios 02. Tremores 03. Mioclonias 04. Distonias 05. Coreia 06. Balismo	Liberação Piramidal/ Extrapiramidal 01. Ausente 02. Clonus MMSS 03. Clonus MMII 04. _____	Convulsões 01. Não 02. Sim (descreva) Tratamento: () Sim / () Não
Reflexos Primitivos - De Moro a 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 o normal/postura pronunciada e com tempo prolongado do reflexo, 4 Exaltado ou Hiperreflexia/resposta obrigatória impossibilitando imbuir o reflexo por um mínimo de 30 segundos/patológico)					
Moro:	Sucção:	Voracidade:	RTCA:	Cutâneo-Plantar: 01. Extensão/Babinski 02. Flexão	Reflexo da Marcha: Obs.: () Em tesoura
Pressão Palmar:	Babkin:	Gallant:	Pressão Plantar:	Extensão Cruzada:	Apoio Plantar:
Outros (se aplicáveis)	RTL Prono:	RTL Supino:	Endireitamento 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:	Estilorradial:	Patelar:	Aquileo:	
Lado Esquerdo	Bicipital:	Estilorradial:	Patelar:	Aquileo:	
Nervos Cranianos (Manobras/Respostas) - Obs.: Nervos Craniano I (N. Olfatório) - Não avaliado.					
II [N. Óptico a Fundoscopia] 01. Normal Bilateral 02. Alterado (D) / (E) 03. Alterado Bilateral 04. _____	III, IIII Fotorreação pupilar 01. Normal 02. Alterada	III, IV, VI Mov. Extraoculares 01. Normais 02. Alterados	V Reflexo corneano 01. Normal 02. Alterado	V Retirada a picada/dor 01. Normal 02. Alterada	VII Expressão facial/assimetria 01. Normal 02. Alterada 03. Paralisia (D) / (E)
VIII Piscar ao som/ruído alto 01. Normal 02. Alterado	V, VII, XII Sugir 01. Normal 02. Alterado	IX, X, XII Deglutir 01. Normal 02. Alterado 03. Disfagia/Engasgo	IX, X Vomitir 01. Normal 02. Alterado	XI Força / Contraturas ECM 01. Normal 02. Alterada	XII Fasciculação da língua 01. Normal 02. Alterada

CARACTERIZAÇÃO DO FENÓTIPO DA EMBRIOPATIA POR ZIKA – FORMULÁRIO DE RASTREAMENTO
 Versão 29/06/2017

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 OPTALMOLÓGICA	01. Sim 02. Não 03. Inaplicável	__/__/__	01. Normal Bilateral 02. Alterada OD: _____ OE: _____
MAPEAMENTO DE RETINA	01. Sim 02. Não 03. Inaplicável	__/__/__	01. Normal Bilateral 02. Alterada OD: _____ OE: _____
TESTE DA ORELHINHA (EOA)	01. Sim 02. Não 03. Inaplicável	__/__/__	01. Normal 02. Alterada Se alterada, especifique: _____
BERA	01. Sim 02. Não 03. Inaplicável	__/__/__	01. Normal 02. Alterada Se alterada, especifique: _____

ANEXO C – Carta de Aprovação do Comitê de Ética



HCPA - HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE
GRUPO DE PESQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO

COMISSÃO CIENTÍFICA

A Comissão Científica do Hospital de Clínicas de Porto Alegre analisou o projeto:

Projeto: 160577

Data da Versão do Projeto: 06/11/2016

Pesquisadores:

LAVINIA SCHULER

LUCIANA FRIEDRICH

SILVANI HERBER

FERNANDA SALES LUIZ VIANNA

ANDRE ANJOS DA SILVA

IDA VANESSA DOEDERLEIN SCHWARTZ

MARIA TERESA VIEIRA SANSEVERINO

Título: CARACTERIZAÇÃO DO FENÓTIPO DA SINDROME CONGENITA DO ZIKA VIRUS

Este projeto foi APROVADO em seus aspectos éticos, metodológicos, logísticos e financeiros para ser realizado no Hospital de Clínicas de Porto Alegre.
Esta aprovação está baseada nos pareceres dos respectivos Comitês de Ética e do Serviço de Gestão em Pesquisa.

- Os pesquisadores vinculados ao projeto não participaram de qualquer etapa do processo de avaliação de seus projetos.

- O pesquisador deverá apresentar relatórios semestrais de acompanhamento e relatório final ao Grupo de Pesquisa e Pós-Graduação (GPPG)

Porto Alegre, 03 de janeiro de 2017.


Prof. José Roberto Goldim
Coordenador CEP/HCPA

ANEXO D – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO - responsáveis

Nº do projeto GPPG ou CAAE 160577

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 descartado 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 médico 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. Lavínia Schuller-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: _____