



**UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO DE JANEIRO**  
**MATERNIDADE ESCOLA**  
**PROGRAMA DE MESTRADO PROFISSIONAL EM SAÚDE**  
**PERINATAL**



**ANDRÉA BITTENCOURT GUASTAVINO**

**ALTERAÇÕES NEUROLÓGICAS, VISUAIS E AUDITIVAS EM CRIANÇAS COM**  
**EXPOSIÇÃO INTRAUTERINA AO VÍRUS ZIKA**

**Rio de Janeiro**

**2020**

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO DE JANEIRO**  
**MATERNIDADE ESCOLA**  
**PROGRAMA DE MESTRADO PROFISSIONAL EM SAÚDE PERINATAL**

**ANDRÉA BITTENCOURT GUASTAVINO**

<http://lattes.cnpq.br/1916627304943582>

**ALTERAÇÕES NEUROLÓGICAS, VISUAIS E AUDITIVAS EM CRIANÇAS COM  
EXPOSIÇÃO INTRAUTERINA AO VÍRUS ZIKA**

Dissertação de Mestrado apresentado ao Programa de Mestrado Profissional em Saúde Perinatal, da Universidade Federal do Rio de Janeiro/Maternidade Escola, como parte dos requisitos necessários à obtenção do título de Mestre em Saúde Perinatal.

Orientadores:

Joffre Amim Junior

<http://lattes.cnpq.br/6975185315875455>

Arnaldo Prata Barbosa

<http://lattes.cnpq.br/0957109003322672>

**Rio de Janeiro**

**2020**

G9322 Guastavino, Andréa Bittencourt

Alterações neurológicas, visuais e auditivas em crianças com exposição intrauterina ao vírus Zika / Andréa Bittencourt Guastavino. –Rio de Janeiro: UFRJ/ Maternidade Escola, 2020.

173 f. ; 31 cm.

Orientador: Joffre Amim Junior

Orientador: Arnaldo Prata Barbosa

Dissertação (Mestrado Profissional em Saúde Perinatal) - Universidade Federal do Rio de Janeiro, Maternidade Escola, Saúde Perinatal, 2020.

Referências bibliográficas: f. 84

1. Zika Vírus. 2. Microcefalia. 3. Desenvolvimento Infantil. 4. Transtornos da Visão. 5. Transtornos da Audição. 6. Dissertação. I. Amim Junior, Joffre II. Barbosa, Arnaldo Prata. III. Universidade Federal do Rio de Janeiro, Maternidade Escola. IV. Título.

CDD - 614.5885

**ALTERAÇÕES NEUROLÓGICAS, VISUAIS E AUDITIVAS EM CRIANÇAS COM  
EXPOSIÇÃO INTRAUTERINA AO VÍRUS ZIKA**

Autora: Andréa Bittencourt Guastavino

Orientadores: Prof. Dr. Joffre Amin Junior e Prof. Dr. Arnaldo Prata Barbosa

Dissertação de Mestrado apresentado ao Programa de Mestrado Profissional em Saúde Perinatal, da Universidade Federal do Rio de Janeiro/Maternidade Escola, como parte dos requisitos necessários à obtenção do título de Mestre em Saúde Perinatal.

Aprovada em: \_\_\_\_ / \_\_\_\_ / \_\_\_\_

Banca examinadora:

---

Prof. Dr. Joffre Amim Junior  
Universidade Federal do Rio de Janeiro

---

Prof.<sup>a</sup> Dr.<sup>a</sup> Nataly Damasceno  
Universidade Federal do Rio de Janeiro

---

Prof.<sup>a</sup> Dr.<sup>a</sup> Maria Amélia Sayeg Porto  
Universidade Federal do Rio de Janeiro



*Dedico esta Dissertação a todas as mães que interromperam o sonho de acompanhar a infância saudável de seus filhos e que incansavelmente buscam tratamento para minimizar as sequelas causadas pelo vírus Zika. Que esse trabalho, possa contribuir para melhor descrever a história natural desta devastadora doença.*

## AGRADECIMENTOS

Aos meus amados pais, Almir Bittencourt e Wilma Macedo Bittencourt, pelo amor incondicional, pelas lições diárias e pelos valores.

Ao meu marido Anibal Luis Guastavino Filho, pelo companheirismo e pela forma com que foi capaz de me ajudar a suportar os momentos difíceis desse processo.

À minha amada filha Sofia Bittencourt Guastavino, meu presente de Deus, pelos longos abraços todos os dias ao chegar do trabalho, e por ser capaz mesmo tão jovem, de compreender os meus períodos de ausência. Você é minha energia para os novos desafios.

Ao meu orientador Prof. Arnaldo Prata Barbosa, por todas as oportunidades, pelos ensinamentos e dedicação. O seu incentivo foi essencial para que eu completasse mais essa jornada.

Ao meu orientador Prof. Joffre Amim Junior pela atenção e otimismo.

À todos professores do programa pela dedicação e aprendizado.

À amiga Andréa Portella, com quem dividi momentos especiais nessa conquista, pela longa parceria e amizade.

Às amigas queridas com quem divido os meus dias de trabalho, Miriam Perez, Glauce Vieira, Tatiana Cohen, Maura Castilho, Geórgia Chaulfun e Claudia Esteves, pelo apoio, incentivo e exemplo profissional.

À todos os profissionais envolvidos no atendimento dessas crianças, em especial ao Dr. Marlos Martins, Dra. Bárbara Gonet e Dra. Maria Helena Barbosa, pela valiosas contribuições.

À Jaqueline Rodrigues Robaina, pela disponibilidade em ajudar sempre.

À enfermeira Andréa Marinho, pela colaboração em muitos processos desse trabalho.

À Maternidade Escola da UFRJ, instituição onde tenho oportunidade de aprender diariamente e a qual tenho orgulho de fazer parte.

*“Não existe revelação mais nítida da alma de uma sociedade do que a forma como esta trata as suas crianças.”*

*(Nelson Mandela)*

## RESUMO

GUASTAVINO, Andréa Bittencourt. **Alterações neurológicas, visuais e auditivas em crianças com exposição intrauterina ao vírus Zika**. Rio de Janeiro, 2020, 173f. Dissertação (Mestrado Profissional em Saúde Perinatal) – Maternidade Escola, Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2020.

**Introdução:** A infecção congênita causada pelo vírus Zika, doença capaz de causar graves danos neurológicos, despertou o interesse de toda a comunidade científica após surto de microcefalia no nordeste do Brasil. No entanto, as repercussões a médio e longo prazo desta enfermidade, ainda não estão completamente esclarecidas, especialmente nas crianças sem microcefalia. **Objetivo:** Estudar as alterações neurológicas, visuais e auditivas em crianças cujas mães tiveram infecção comprovada pelo vírus Zika durante a gestação, acompanhadas no ambulatório de seguimento da Maternidade Escola da Universidade Federal do Rio de Janeiro. **Métodos:** Estudo observacional, longitudinal e prospectivo. Foram estudadas de modo consecutivo todas as crianças cujas mães apresentaram resultado laboratorial específico para ZIKV, acompanhadas ou não de microcefalia, que ingressaram no ambulatório de follow-up da ME-UFRJ, no período de 03/12/2015 a 31/01/2017, do nascimento até 30 meses completos. O seguimento foi multiprofissional, com foco no neurodesenvolvimento global. Os dados foram coletados prospectivamente através de Fichas de Relato de Casos (FRC), consulta ao prontuário médico e exames dos pacientes durante a internação e consultas ambulatoriais. As crianças foram submetidas à exames de neuroimagem, avaliação auditiva e oftalmológica. A avaliação neurológica evolutiva foi realizada por especialista, através da aplicação do Teste de Neurodesenvolvimento de Gesell. Após as avaliações, as crianças que apresentaram qualquer comprometimento, foram encaminhadas para tratamento especializado. **Resultados:** Das 2.882 gestantes admitidas na ME-UFRJ no período do estudo, 116 tiveram infecção suspeita pelo ZIKV, das quais 33 tiveram confirmação laboratorial (uma gestação gemelar). Houve três óbitos fetais, de modo que trinta e uma crianças foram incluídas no estudo. Apenas uma criança apresentou microcefalia ao nascimento e nenhuma delas evoluiu com microcefalia pós-natal. Alteração no neurodesenvolvimento foi observado em 36,4% das crianças avaliadas, alteração radiológica em 29,1%, alteração auditiva em 8,3%, e alteração oftalmológica em 10% dos participantes. **Conclusão:** Os achados sugerem que crianças nascidas de mulheres comprovadamente infectadas pelo vírus Zika na gestação, podem apresentar alterações visuais, auditivas e neurológicas em graus variados, associados ou não à microcefalia.

Entretanto, os achados neurológicos mais severos, parecem estar associados à microcefalia ao nascimento e à infecção materna precoce.

**Palavras-Chave:** Zika Vírus; Microcefalia. Desenvolvimento Infantil. Transtornos da Visão. Transtornos da Audição.

## ABSTRACT

**Introduction:** Congenital infection caused by Zika virus, a disease capable of causing severe neurological damage, has attracted the interest of the entire scientific community after an outbreak of microcephaly in northeastern Brazil. However, the medium and long-term outcomes of Zika virus infection are not yet fully understood, especially in children without microcephaly. **Objective:** To study neurological, visual and auditory alterations in children whose mothers had proven Zika virus infection during pregnancy from outpatient clinic of the Maternity School of the Federal University of Rio de Janeiro (ME-UFRJ). **Method:** This is an observational, longitudinal and prospective study with all children whose mothers presented a specific laboratory result for ZIKV, accompanied or not by microcephaly, who entered the follow-up outpatient clinic of ME-UFRJ, from December 2015 to January 2017. We studied children from birth to 30 months of age. The follow-up was multiprofessional, focusing on global neurodevelopment. Data were prospectively collected from Case Reporting Sheets (CRS), medical records and tests of patients during hospitalization and outpatient records. The children were submitted to neuroimaging, auditory and ophthalmological tests. Evolutionary neurological evaluation was performed by a specialist through the application of the Gesell Neurodevelopmental Test. After the evaluations, the children who presented any impairment were referred to specialized treatment. **Results:** Of the 2.882 pregnant women admitted to ME-UFRJ during the study period, 116 had suspected ZIKV infection, but only 33 pregnant women had laboratory confirmation (one twin pregnancy). There were three fetal deaths, so that thirty-one children were included in the study. Only one child presented microcephaly at birth and none of them evolved with postnatal microcephaly. Alteration in neurodevelopment was observed in 36,4%, radiological alteration in 29,1%, auditory alteration in 8,3%, and ophthalmologic alteration in 10% of the children. **Conclusion:** The findings suggest that children born to women proven infected with Zika virus during pregnancy may present visual, auditory and neurological alterations, to varying degrees, associated or not with microcephaly. The most severe neurological findings, seem to be associated with microcephaly at birth and early maternal infection.

**Keywords:** Zika Virus. Microcephaly. Child Development. Vision Disorders. Hearing Disorders.



## LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

<b>AAP</b>	Academia Americana de Pediatria
<b>BERA</b>	<i>Brainstem Evoked Response Audiometry</i>
<b>CDC</b>	<i>Center for Disease Control and Prevention</i>
<b>CHIKV</b>	Vírus da Chikungunya
<b>DENV</b>	Vírus da Dengue
<b>DICOM</b>	<i>Digital Imaging and Communications in Medicine</i>
<b>DP</b>	Desvio Padrão
<b>ECDC</b>	<i>European Centre for Disease Prevention and Control</i>
<b>EOA-T</b>	Emissões Otoacústicas Evocadas Transientes
<b>FDA</b>	<i>Food and Drug Administration</i>
<b>ESPIN</b>	Emergência em Saúde Pública de Importância Nacional
<b>FO</b>	Fundo de Olho
<b>FRC</b>	Fichas de Relato de Caso
<b>HIV</b>	<i>Human Immunodeficiency Virus</i>
<b>IDOR</b>	Instituto D'Or de Pesquisa e Ensino
<b>IgG</b>	Imunoglobulina G
<b>IgM</b>	Imunoglobulina M
<b>LSD</b>	Dietilamida do ácido lisérgico
<b>ME-UFRJ</b>	Maternidade Escola da Universidade Federal do Rio de Janeiro
<b>OMS</b>	Organização Mundial de Saúde
<b>OPAS</b>	Organização Pan-Americana da Saúde
<b>PEATE</b>	Potencial Evocado Auditivo de Tronco Encefálico
<b>PC</b>	Perímetro Cefálico
<b>PRNT</b>	Teste de Neutralização por Redução de Placas
<b>QI</b>	Coefficiente de Inteligência
<b>RM</b>	Ressonância Magnética
<b>RNA</b>	Ácido Ribonucleico
<b>RT-PCR</b>	Teste da Transcriptase Reversa, seguida da Reação em Cadeia da Polimerase
<b>SE</b>	Semana Epidemiológica
<b>SUS</b>	Sistema Único de Saúde
<b>SVS/MS</b>	Secretaria de Vigilância em Saúde/Ministério da Saúde



<b>SZC</b>	Síndrome da Zika Congênita
<b>TAN</b>	Triagem Auditiva Neonatal
<b>TEA</b>	Transtorno de Espectro Autista
<b>TC</b>	Tomografia Computadorizada
<b>TON</b>	Triagem Ocular Neonatal
<b>TORCHS</b>	Acrônimo formado por Toxoplasmose (TO), Rubéola (R), Citomegalovírus (C), Herpes simples (H), Sífilis (S)
<b>TRV</b>	Teste do Reflexo Vermelho
<b>USG</b>	Ultrassonografia
<b>USGTF</b>	Ultrassonografia Transfontanela
<b>VDRL</b>	<i>Venereal Disease Research Laboratory</i>
<b>ZIKV</b>	Vírus Zika

## LISTA DE ILUSTRAÇÕES

<b>Figura 1</b> - Distribuição dos casos confirmados de abortos espontâneos, fetos, natimortos, recém-nascidos e crianças com alterações possivelmente relacionadas à infecção pelo vírus Zika e outras etiologias infecciosas, segundo classificação final e atenção à saúde, entre as Semanas Epidemiológicas 45/2015 e 40/2019.....	31
<b>Figura 2</b> - Recomendações para acompanhamento de crianças com possível infecção congênita pelo Zika vírus, baseada nas achados clínicos, resultado dos exames materno e resultado dos exames do RN.....	33
<b>Figura 3</b> - Distribuição de casos notificados de SZC e outras etiologias infecciosas por ano epidemiológico de notificação (A) e por SE de notificação de 2020 (B).....	36
<b>Figura 4</b> - Investigação laboratorial de recém-nascidos suspeitos de infecção pelo vírus Zika .....	42
<b>Figura 5</b> – Fluxograma de seleção de gestantes com infecção confirmada pela ZIKV na ME-UFRJ no período de 03/12/2015 a 31/01/2017.....	54
<b>Quadro 1</b> – Apresentação e classificação das variáveis de base .....	49
<b>Quadro 2</b> – Apresentação e classificação das variáveis de desfecho .....	50

## LISTA DE TABELAS

<b>Tabela 1</b> - Investigação laboratorial para ZIKV, Dengue e Chikungunya nas gestantes e sangue do cordão .....	55
<b>Tabela 2</b> - Características clínico-epidemiológicas das gestantes incluídas no estudo .....	57
<b>Tabela 3</b> - Características clínico-epidemiológicas das gestantes com infecção pelo ZIKV incluídas no estudo de forma sintetizada.....	58
<b>Tabela 4</b> - Sorologias para infecções do grupo TORCHS nas gestantes incluídas no estudo	59
<b>Tabela 5</b> - Sorologias para infecções do grupo TORCHS nos recém-nascidos incluídos no estudo .....	60
<b>Tabela 6</b> - Características clínico-epidemiológicas dos recém-nascidos com exposição intrauterina ao ZIKV.....	61
<b>Tabela 7</b> - Características clínico-epidemiológicas dos recém-nascidos com exposição intrauterina ao ZIKV, de forma sintetizada .....	62
<b>Tabela 8</b> - Resultados dos testes auditivos realizados nas crianças com exposição intrauterina ao ZIKV .....	63
<b>Tabela 9</b> - Distribuição das crianças expostas ao ZIKV na gestação de acordo com os exames de avaliação auditiva e número de crianças que apresentaram alteração .....	64
<b>Tabela 10</b> - Resultados dos mapeamentos de retina realizados nas crianças expostas ao ZIKV durante a gestação.....	65
<b>Tabela 11</b> - Distribuição das crianças expostas ao ZIKV na gestação de acordo com os exames de avaliação oftalmológica e número de crianças que apresentaram alteração.....	66
<b>Tabela 12</b> - Resultados dos exames radiológicos dos recém-nascidos incluídos no estudo...	67
<b>Tabela 13</b> - Alterações encontradas no neurodesenvolvimento das crianças incluídas no estudo, descrevendo-se a idade gestacional cronológica e a idade compatível com o seu neurodesenvolvimento .....	68
<b>Tabela 14</b> - Alterações encontradas no exame neurológico entre 18 e 27 meses de idade ....	69
<b>Tabela 15</b> – Avaliação radiológica e neurológica dos pacientes que seguiram no estudo .....	70

## SUMÁRIO

<b>1</b>	<b>INTRODUÇÃO</b> .....	<b>16</b>
<b>1.1</b>	<b>Objetivos</b> .....	<b>18</b>
1.1.1	Objetivo Geral.....	18
1.1.2	Objetivos Específicos .....	19
<b>1.2</b>	<b>Justificativa</b> .....	<b>19</b>
<b>2</b>	<b>FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA</b> .....	<b>20</b>
<b>2.1</b>	<b>História e Epidemiologia do Zika Vírus</b> .....	<b>20</b>
<b>2.2</b>	<b>Transmissão</b> .....	<b>21</b>
<b>2.3</b>	<b>Apresentação Clínica</b> .....	<b>22</b>
<b>2.4</b>	<b>Diagnóstico Laboratorial</b> .....	<b>22</b>
<b>2.5</b>	<b>Tratamento</b> .....	<b>23</b>
<b>2.6</b>	<b>Microcefalia</b> .....	<b>24</b>
<b>2.7</b>	<b>Síndrome da Zika Congênita</b> .....	<b>27</b>
2.7.1	Diagnóstico da Infecção Congênita por Zika vírus .....	31
2.7.2	Tratamento da Síndrome da Zika Congênita .....	33
2.7.3	Infecção pelo Zika vírus na Atualidade .....	34
<b>3</b>	<b>MÉTODOS</b> .....	<b>37</b>
<b>3.1</b>	<b>Desenho do Estudo</b> .....	<b>37</b>
<b>3.2</b>	<b>Locais do Estudo</b> .....	<b>37</b>
3.2.1	Maternidade Escola da UFRJ - ME (Instituição Proponente).....	37
3.2.2	Instituto D’Or de Pesquisa e Ensino – IDOR (Instituição Coparticipante) .....	38
<b>3.3</b>	<b>População, Amostra e Período de Estudo</b> .....	<b>38</b>
3.3.1	Determinação do Tamanho da Amostra .....	38
3.3.2	Critérios de Inclusão .....	39
3.3.3	Critérios de Exclusão .....	39
3.3.4	Critérios de Perdas .....	39
<b>3.4</b>	<b>Descrição das Etapas do Estudo</b> .....	<b>39</b>
3.4.1	Seleção das Gestantes com Suspeita de Infecção pelo Vírus Zika .....	40
3.4.2	Descrição do Quadro Clínico-Epidemiológico das Gestantes Seleccionadas para o Estudo.....	41
3.4.3	Evolução do Recém-Nascido no Período Neonatal Imediato.....	41

<b>3.5</b>	<b>Acompanhamento Ambulatorial.....</b>	<b>43</b>
3.5.1	Avaliação Auditiva Evolutiva.....	45
3.5.2	Avaliação Oftalmológica Evolutiva.....	46
3.5.3	Avaliação Radiológica Evolutiva .....	46
3.5.4	Avaliação do Neurodesenvolvimento.....	47
<b>3.6</b>	<b>Variáveis Estudadas .....</b>	<b>48</b>
3.6.1	Variáveis de Base (maternas) .....	49
3.6.2	Variáveis de Desfecho .....	50
<b>3.7</b>	<b>Instrumentos de Coleta de Dados.....</b>	<b>52</b>
3.7.1	Gerenciamento e Proteção dos Dados .....	52
<b>3.8</b>	<b>Processamento dos Dados e Análise Estatística. ....</b>	<b>52</b>
<b>3.9</b>	<b>Aspectos Éticos.....</b>	<b>53</b>
3.9.1	Aprovação do Estudo.....	53
3.9.2	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.....	53
<b>4</b>	<b>RESULTADOS .....</b>	<b>54</b>
<b>5</b>	<b>DISCUSSÃO.....</b>	<b>71</b>
<b>5.1</b>	<b>Aspectos Epidemiológicos e Clínicos em Geral.....</b>	<b>71</b>
<b>5.2</b>	<b>Microcefalia .....</b>	<b>74</b>
<b>5.3</b>	<b>Alterações Auditivas .....</b>	<b>76</b>
<b>5.4</b>	<b>Alterações Oftalmológicas.....</b>	<b>77</b>
<b>5.5</b>	<b>Achados Radiológicos .....</b>	<b>78</b>
<b>5.6</b>	<b>Neurodesenvolvimento .....</b>	<b>79</b>
<b>5.7</b>	<b>Limitações.....</b>	<b>82</b>
<b>6</b>	<b>CONCLUSÕES .....</b>	<b>83</b>
<b>7</b>	<b>CONSIDERAÇÕES FINAIS .....</b>	<b>83</b>
	<b>REFERÊNCIAS.....</b>	<b>84</b>
	<b>ANEXO A – INTERGROWTH - Valores de Referência para Perímetro Cefálico em Recém-Nascidos Meninos.....</b>	<b>93</b>

<b>ANEXO B</b> – INTERGROWTH - Valores de Referência para Perímetro Cefálico em Recém-Nascidos Meninas .....	<b>95</b>
<b>ANEXO C</b> – Padrões de Crescimento da OMS para Perímetro Cefálico em meninos (Z SCORE, RN até 13 semanas).....	<b>97</b>
<b>ANEXO D</b> - Padrões de crescimento da OMS para Perímetro Cefálico em meninas (Z SCORE, RN até 13 semanas).....	<b>98</b>
<b>ANEXO E</b> – Parecer Consubstanciado CEP ME-UFRJ.....	<b>99</b>
<b>ANEXO F</b> - Parecer Consubstanciado CEP Hospital Copa D’OR.....	<b>103</b>
<b>APÊNDICE A</b> - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido .....	<b>110</b>
<b>APÊNDICE B</b> – FRC Gestante .....	<b>121</b>
<b>APÊNDICE C</b> - FRC do RN .....	<b>127</b>
<b>APÊNDICE D</b> - FRC do <i>follow-up</i> .....	<b>131</b>
<b>APÊNDICE E</b> - Projeto Aplicativo.....	<b>140</b>
<b>APÊNDICE F</b> Produto do Projeto Aplicativo.....	<b>169</b>
Protocolo Assistencial para Crianças com Exposição Intrauterina ao Vírus Zika na Ausência de Microcefalia.	

## 1 INTRODUÇÃO

A infecção congênita causada pelo vírus Zika foi recentemente descrita após surto de microcefalia no nordeste do Brasil. Pode causar a Síndrome da Zika Congênita (SZC), consequência direta do acometimento pelo vírus durante a vida fetal. Além da microcefalia, é também responsável por anormalidades no cérebro, na audição e visão, com graves consequências para o recém-nascido e sua família e de grande impacto na saúde mundial.

Um surto de infecção pelo vírus Zika foi identificado no nordeste do Brasil, no começo de 2015 (CAMPOS; BANDEIRA; SARDI, 2015). Em fevereiro de 2015, a Secretaria de Vigilância em Saúde do Ministério da Saúde (SVS/MS) passou a monitorar o registro de casos de síndrome exantemática indeterminada, nos estados da região Nordeste do Brasil (BRASIL, 2015a). Segundo as características clínicas apresentadas, as principais hipóteses consideradas nas investigações foram: dengue, rubéola, parvovírus B19, chikungunya, sarampo, outros arbovírus e enterovírus. Entre os outros arbovírus investigados, estava o vírus Zika (BRASIL, 2015a). O momento em que o vírus foi introduzido no Brasil foi assunto dubitável e muito discutido, especulando-se ter ocorrido durante a Copa do Mundo da FIFA em Junho-Julho de 2014 ou após uma competição de canoagem com atletas oriundos da Polinésia Francesa, no Rio de Janeiro, em agosto de 2014. Essa última hipótese foi a mais provável, pela grande taxa de identidade do genoma do vírus circulante no oeste do pacífico/sudeste asiático e no Brasil (ZANLUCA *et al.*, 2015). Outro estudo, utilizando modelos matemáticos para estimar a janela mais provável da introdução do vírus da Zika no Brasil, concluiu que o vírus foi provavelmente introduzido por viajantes oriundos da Polinésia Francesa no período entre outubro de 2013 e março de 2014 (MASSAD *et al.*, 2017).

Em setembro do mesmo ano, começou a ser detectado um aumento do número de recém-nascidos com microcefalia, nas áreas afetadas pelo referido vírus. O Ministério da Saúde do Brasil estabeleceu uma força tarefa para investigar a possível associação entre microcefalia e infecção pelo vírus Zika durante a gestação e criou um registro de casos incidentes de microcefalia. Em outubro, o Ministério da Saúde confirmou um aumento na prevalência de nascimentos de crianças com de microcefalia no nordeste do país, comparados às estimativas registradas anteriormente. No ano 2.000, a prevalência de microcefalia em recém-nascidos no Brasil era de 5.5 casos/100.000 nascidos vivos, em 2.010 era de 5.7 casos/100.000 nascidos vivos. Em novembro de 2015 houve um registro de 99.7 casos/100.000 nascidos vivos, mostrando um aumento de 20 vezes em comparação

a frequência observada nos anos anteriores (PAN AMERICAN HEALTH ORGANIZATION, 2015). O estado de Pernambuco, o primeiro a notificar aumento dos casos de microcefalia, apresentava o maior número de casos suspeitos (1.185), o que representava 37,33% do total registrado em todo o país, seguido dos estados da Paraíba (504), Bahia (312), Rio Grande do Norte (169), Sergipe (146), Alagoas (139), Ceará (134), Mato Grosso (123) e Rio de Janeiro (118). Havia fortes indícios da correlação entre microcefalia e a infecção materna causada pelo vírus Zika durante o período gestacional (BRASIL, 2016a).

Em dezembro a Organização Pan-Americana da Saúde (OPAS) anunciou a identificação do RNA do vírus Zika por teste de reação em cadeia da polimerase via transcriptase reversa (RT-PCR) em amostras de líquido amniótico de duas gestantes, cujos fetos foram diagnosticados com microcefalia na ultrassonografia do pré-natal, e o RNA do vírus Zika em diversos tecidos corporais, inclusive o cérebro, de uma criança com microcefalia que faleceu no período neonatal imediato (PAN AMERICAN HEALTH ORGANIZATION, 2015). Esses eventos suscitaram novos alertas do Ministério da Saúde da Europa e dos EUA, Centro de Controle e Prevenção de Doenças (CDC) e do Centro Europeu de Prevenção e Controle de Doenças (ECDC), sobre a possível associação de microcefalia com o recente surto de infecção pelo vírus Zika (COULOMBIER *et al.*, 2015).

A infecção pelo vírus Zika pode ocasionar um espectro clínico que varia do paciente assintomático, passando por um quadro clínico com manifestações brandas e autolimitadas, podendo se manifestar com complicações neurológicas e também por doença congênita. Segundo os estudos disponíveis, as manifestações clínicas são percebidas em cerca de 20% dos casos dos infectados. Na maioria das vezes a doença é autolimitada, com duração de cerca de 4 a 7 dias, podendo estar acompanhada de exantema maculopapular, febre, artralgia, conjuntivite não purulenta, cefaleia, mialgia e prurido (CALVET; SANTOS; SEQUEIRA, 2016; MO; ALFEREZ SALADA; TAMBYAH, 2016). A síndrome de Guillain-Barré, bem como outras manifestações neurológicas também foram descritas (SANTOS; RODRIGUEZ; ALMIRON, 2016). Quando infectada, mesmo não apresentando sinais e sintomas da doença, uma gestante poderá transmitir o vírus para o feto, podendo ocasionar desde o aborto espontâneo, óbito fetal ou anomalias congênitas (FLORES; BURGESS; RAJNIK, 2016).

O modo mais importante de transmissão do vírus Zika é por meio da picada do mosquito *Aedes aegypti*, mesmo transmissor da dengue e chikungunya e o principal vetor urbano das três doenças (Brasil, 2015c).



Inicialmente considerada uma doença exantemática benigna, a disseminação rápida da doença em grande parte da América Latina não teria se transformado em uma crise de saúde de grandes proporções, se não fosse acompanhada de uma explosão de casos de microcefalia entre recém-nascidos de mães infectadas no Brasil em 2015 (BRASIL, 2015b). Em Fevereiro de 2016, a Organização Mundial em Saúde (OMS) declarou a associação potencial entre Zika vírus e microcefalia, uma emergência em saúde pública de interesse internacional (WHO, 2016a). Não há medicamento ou vacina para combater ou prevenir a doença. Como parte da mobilização nacional contra a microcefalia no Brasil, houve um plano de aumentar o número de centros de cuidados para malformações congênitas (BRASIL, 2016d).

Uma série crescente de evidências sugerem que o vírus Zika causa morte celular de neurônios *in vitro* (GARCEZ *et al.*, 2016). Anormalidades cerebrais e microcefalia resultam na chamada síndrome congênita do vírus Zika, que além da microcefalia congênita, pode incluir uma série de manifestações, como desproporção craniofacial, espasticidade, convulsões, irritabilidade, disfunção do tronco encefálico, como problemas de deglutição, contraturas de membros, artrogripose, hipertonia, anormalidades auditivas e oculares (BRASIL, 2017c). Anomalias cerebrais, como atrofia cortical e subcortical, calcificações cerebrais, ventriculomegalia, anormalidade cerebelar e migração neuronal anormal igualmente têm sido descritas (MOORE *et al.*, 2017).

Passado algum tempo do início do surto de infecção pelo vírus Zika no Brasil, pode-se dizer que são necessárias informações adicionais para descrever completamente o espectro clínico dos achados associados à infecção congênita pelo vírus Zika. Publicações sugerem que a microcefalia ao nascimento não é um elemento essencial na síndrome congênita do vírus Zika (LINDEN *et al.*, 2016; SANZ CORTES; RIVEIRA; YEPEZ, 2018; FAIÇAL *et al.*, 2019). Por se tratar de uma infecção congênita recém reconhecida, pouco ainda se sabe sobre o crescimento e desfecho neurológico das crianças com síndrome congênita nos primeiros anos de vida.

## **1.1 Objetivos**

### **1.1.1 Objetivo geral**

Estudar as alterações neurológicas, visuais e auditivas em crianças cujas mães tiveram infecção comprovada pelo vírus Zika durante a gestação, acompanhadas no

ambulatório de seguimento da Maternidade Escola da Universidade Federal do Rio de Janeiro (ME-UFRJ).

### 1.1.2 Objetivos específicos

Nesta coorte de crianças, descrever:

1. As características clínico-epidemiológicas de suas mães durante a gestação;
2. A frequência de microcefalia;
3. A frequência das alterações auditivas e os principais achados encontrados;
4. A frequência das alterações encontradas no exame de fundo de olho e os principais achados;
5. As alterações radiológicas encontradas na ressonância magnética (RM) e/ou tomografia computadorizada de crânio (TC);
6. As alterações quantitativas e qualitativas do neurodesenvolvimento dos 18 aos 30 meses de vida.

## 1.2 Justificativa

Após a epidemia de microcefalia no Brasil, em 2015-2016, e a recente descrição da Síndrome da Zika Congênita, enfermidade com grande potencial teratogênico, capaz de ocasionar anormalidades estruturais e funcionais que se estendem ao longo da vida, tornou-se imperioso o conhecimento do amplo espectro das manifestações clínicas, que ainda não são claros. Além da microcefalia, outras manifestações neurológicas, visuais e auditivas, podem gerar grande impacto na vida desses pacientes, com preocupantes consequências individuais e sociais. Há poucos relatos na literatura médica do seguimento ambulatorial de crianças acometidas pela infecção congênita pelo vírus Zika, sendo quase sempre associados à microcefalia, o que mostra a importância também da descrição do acometimento das crianças com perímetro cefálico normal. Este estudo poderá contribuir para melhor descrever a história natural desta doença.

A descrição das anormalidades encontradas nesses pacientes, poderá trazer novos conhecimentos aos profissionais e especialistas envolvidos no tratamento dessas crianças e maior compreensão das várias lacunas ainda existentes no conhecimento da doença.

## 2 FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

### 2.1 Histórico e epidemiologia do Zika vírus

O vírus Zika é um arbovírus do gênero Flavivírus, família Flaviviridae e cujo principal vetor é o *Aedes aegypti*, mesmo vetor da dengue, chikungunya e febre amarela. O *Aedes albopictus*, um mosquito que nas últimas décadas invadiu várias regiões do mundo, também se mostrou um eficiente vetor para o Zika vírus em testes laboratoriais e pode explicar a rapidez e abrangência da disseminação da doença (WONG *et al.*, 2013). Há duas linhagens principais do Zika vírus, a linhagem africana e a linhagem asiática. Não se sabe ao certo, o momento exato da introdução do vírus Zika no Brasil. Estudos genéticos indicam que o vírus responsável pelo surto brasileiro parece ter tido origem na Ásia e não na África. Alguns estudos, reforçam a hipótese de sua introdução no país durante a Copa do Mundo de 2014 (CAMPOS; BANDEIRA; SARDI, 2015; SALVADOR; FUJITA, 2016). Zanluca *et al.*, (2015) no entanto, acreditam que o vírus foi introduzido no Brasil após competição de canoagem com atletas oriundos da Polinésia Francesa, no Rio de Janeiro, em 2014. Estudo mais recente, utilizando modelos matemáticos para estimar a janela mais provável da introdução do vírus no território brasileiro, concluiu ter sido introduzido por viajantes oriundos da Polinésia Francesa, no período entre outubro de 2013 e março de 2014 (MASSAD *et al.*, 2017).

O vírus foi isolado pela primeira vez em 1947, em macacos Rhesus e recebeu este nome em referência à floresta Zika em Uganda, no continente africano, onde foi encontrado durante pesquisas sobre a febre amarela. O vírus Zika foi responsabilizado por casos esporádicos de doença no sudoeste da Ásia, para onde inicialmente se disseminou (CAO-LORMEAU; MUSSO, 2014). O primeiro grande surto foi relatado na Micronésia em 2007 (DUFFY *et al.*, 2009), seguido de outro surto de maiores proporções na Polinésia Francesa em 2013, com taxas de infecção de até 70% (MUSSO *et al.*, 2018). Em 2015, houve rápida disseminação pandêmica do vírus nas Américas, no Caribe, e na África (BAUD *et al.*, 2017). No Brasil, o primeiro surto de infecção pelo vírus Zika foi identificado no nordeste no começo de 2015, e chamou atenção dos Órgãos Mundiais de Saúde após o surgimento crescente dos casos de microcefalia.

## 2.2 Transmissão

O Zika vírus é transmitido primariamente por meio da picada do mosquito *Aedes aegypti* infectado. Também pode ser transmitido por meio de relação sexual e foi detectado em sêmen, sangue, urina, líquido amniótico e saliva, bem como em fluídos corporais encontrados no cérebro e medula espinhal. O vírus pode representar um risco para a segurança do sangue (OPAS/OMS, 2017).

A transmissão sexual em humanos, pode ocorrer quando a infecção é sintomática e assintomática, sendo mais frequente do homem para a mulher (POLEN; GILBOA; HILLS, 2018). Embora seja difícil estimar a transmissão sexual em áreas endêmicas, estima-se que 1% das infecções por ZIKV na Europa e Estados Unidos tenha sido através da transmissão sexual (WILDER-SMITH; CHANG; LEONG, 2018).

Na Polinésia Francesa e no Brasil, foram documentados alguns raros casos de infecção por meio de hemoderivados (BRITO, 2016; BARJAS-CASTRO *et al.*, 2016). No Brasil, pessoas que doam sangue são encorajadas a notificar ao banco de sangue, se subsequentemente apresentarem sintomas de infecção pelo Zika ou se forem diagnosticadas dentro de 14 dias depois da doação de sangue. Em agosto de 2016, o FDA incluiu a triagem para ZIKV nas doações de sangue em todo território americano (BLOCH *et al.*, 2018).

Recente revisão sistemática, estudou possível transmissão de flaviviruses através do leite materno. O RNA do vírus Zika foi detectado no leite humano, porém a transmissão humana através do leite materno, foi confirmada apenas para o vírus da febre amarela. Como as vantagens relacionadas a amamentação são superiores ao potencial risco de transmissão do vírus da Zika, a Organização Mundial de Saúde não recomenda mudanças nas práticas de aleitamento materno (MANN; HADDAD; WILLIAMS, 2018; OMS, 2016).

O vírus Zika (ZIKV) é capaz de atravessar a barreira placentária (CALVET *et al.*, 2016), com graves efeitos teratogênicos, tendo a microcefalia como expressão clínica mais grave e devastadora, capaz de mobilizar a comunidade científica mundial no enfrentamento desse sério agravo da saúde pública. A infecção materna pode ocorrer em qualquer trimestre da gestação, podendo a gestante ser sintomática ou assintomática, e de forma semelhante às outras infecções congênicas, a transmissão vertical do vírus Zika não é sistemática estimando-se que a transmissão vertical, ocorra em cerca de 26% dos fetos de gestantes infectadas pelo vírus (MUSSO *et al.*, 2019). Estudo prospectivo realizado por Pomar, Vouga e Lambert (2018) na Guiana Francesa Ocidental, incluindo 300 gestantes em qualquer estágio da gestação com confirmação laboratorial sintomática ou assintomática de infecção pelo ZIKV

no período de epidemia (janeiro a setembro de 2016), mostrou que em casos de mães sabidamente infectadas, aproximadamente um quarto dos fetos desenvolveram infecção congênita, dos quais cerca de um terço, apresentaram graves complicações ao nascimento ou acabaram em perda fetal. Comparação entre fetos e neonatos positivos para o vírus Zika com aqueles que foram identificados como negativos para o vírus, mostrou risco quase 7 vezes maior de complicações graves ou óbito fetal, nos pacientes positivos comparados aos negativos.

### **2.3 Apresentação clínica**

O vírus Zika causa uma doença exantemática com duração de 2 a 7 dias, caracterizada por exantema maculopapular, prurido e febre baixa ou ausência de febre, podendo haver cefaleia, hiperemia conjuntival não pruriginosa e não purulenta, dor e edema nos punhos e tornozelos. Até 80% de casos são assintomáticos (BRASIL, 2015a). Menos frequentemente, pode causar odinofagia, tosse seca e alterações gastrointestinais, principalmente vômitos. Raramente se associa a complicações graves e leva a uma baixa taxa de hospitalização. Os sinais e sintomas causados pelo ZIKV, em comparação aos de outras doenças exantemáticas (dengue, chikungunya e sarampo), apresentam mais exantema e hiperemia conjuntival e menor alteração de leucócitos e trombócitos. Em geral o desaparecimento dos sintomas ocorre até 1 semana após o início do quadro, no entanto, em alguns pacientes a artralgia pode persistir por cerca de um mês (BRASIL, 2015a). Em adultos e crianças, pode causar uma neuropatia, similar a Síndrome de Guillain-Barré, ou raramente encefalite (ROZÉ *et al.*, 2016). A infecção na gestante também pode ser assintomática, e muitas mães de crianças com microcefalia não relataram qualquer sintomatologia durante a gestação (BRASIL, 2015c).

### **2.4 Diagnóstico laboratorial**

O diagnóstico laboratorial consiste principalmente na detecção do RNA viral por teste da transcriptase reversa, seguida da reação em cadeia da polimerase (RT-PCR), pelo isolamento viral e pela sorologia específica, Imunoglobulina G (IgG) e Imunoglobulina M (IgM) para o Zika vírus (PAN AMERICAN HEALTH ORGANIZATION, 2015).

O diagnóstico rápido e acurado pode ser feito pelo RT-PCR, entretanto como a viremia é curta, em torno de 4 a 7 dias após o início dos sintomas, as amostras do soro devem ser coletadas nesse período, preferencialmente até o quinto dia (BRASIL, 2016a). A detecção do RNA do vírus Zika obtido do soro, urina e líquido amniótico na gestante, parece ser prolongada além desse período (MEANEY-DELMAN *et al*, 2016; CAMPOS *et al*, 2016; CALVET *et al*, 2016).

Após a fase aguda da doença, deve-se utilizar testes sorológicos, uma vez que o anticorpo IgM para Zika (Elisa) é positivo a partir do sétimo dia (podendo permanecer detectável durante 2 a 12 semanas), e o anticorpo IgG pode apresentar positividade a partir do 12º dia. A grande limitação desta técnica no entanto, é a reação cruzada com outros flavivírus (dengue e chikungunya), especialmente em áreas endêmicas, por esta razão recomenda-se a utilização de anticorpos neutralizadores a fim de confirmar infecção por ZIKV (CORDEIRO *et al.*, 2016; BRITO; CORDEIRO, 2016).

## 2.5 Tratamento

Não existe tratamento específico para a infecção pelo Zika vírus. O tratamento para os casos sintomáticos é baseado no uso de acetaminofeno (paracetamol) ou dipirona para o controle da febre e manejo da dor. O uso de aspirina ou outros anti-inflamatórios não esteroides na suspeita de qualquer arbovirose está contraindicado devido a possibilidade de diagnóstico diferencial com dengue, o que poderia agravar um quadro hemorrágico. No caso de erupções pruriginosas, anti-histamínicos podem ser considerados (BRASIL, 2015c).

Embora tenham sido feitos grandes esforços para controlar as populações de mosquitos que espalham os vírus e para desenvolver uma vacina, o desenvolvimento de uma droga para tratar diretamente um indivíduo infectado, para prevenir ou tratar manifestações neurológicas ainda não está disponível. Estudos em animais estão disponíveis e pesquisas em andamento (ABRAMS; SOLIS; NATH, 2017; MUSSO; KO; BAUD, 2019).

## 2.6 Microcefalia

A microcefalia é uma condição em que uma criança apresenta a medida da cabeça substancialmente menor, quando comparada com a de outras crianças do mesmo sexo e idade. Segundo a OMS, a microcefalia é uma anomalia em que a medida do Perímetro Cefálico (PC) encontra-se mais de 2 desvios-padrão (DP) abaixo da média para a idade e sexo, ou abaixo do percentil 3 (WHO, 2016c). Tais valores podem sofrer variação de acordo com gênero, idade gestacional e etnia, sendo por isso inadequada a utilização de um valor absoluto para definição de microcefalia. O termo microcefalia grave, é utilizado quando o Perímetro Cefálico encontra-se mais de 3 desvios-padrão abaixo da média para a idade e sexo. É um sinal clínico e não uma doença. A microcefalia pode ser evidente ao nascimento (microcefalia primária) ou após o nascimento (microcefalia secundária). Neste caso, o recém-nascido tem um PC normal ao nascimento, mas subsequentemente o PC cai abaixo de 2 DP da média. Estes termos não implicam diferentes etiologias. Tanto a microcefalia primária como a secundária podem ter causas genéticas ou adquiridas (WOODS, 2004). A microcefalia pode ser ainda classificada como proporcional, quando o PC, o comprimento e o peso estão abaixo do percentil 3 para sexo e idade, ou desproporcional quando o comprimento e/ou o peso estão acima do percentil 3. A distinção entre primária, secundária, proporcional ou desproporcional possibilita ao clínico avaliar as probabilidades diagnósticas de acordo com a prevalência das doenças (VON DER HAGEN *et al.*, 2014).

No Brasil, desde o início da Emergência de Saúde Pública de Importância Nacional (ESPIN), declarada em 11 de novembro de 2015, o Ministério da saúde adotou definições operacionais com base na medida do perímetro cefálico, visando identificar o maior número de recém-nascidos para a investigação. Inicialmente, em 17 de novembro de 2015, foi adotada a medida mais sensível de 33 cm para ambos os sexos, considerando como referência as crianças de 37 semanas ou mais de gestação (BRASIL, 2015d). Posteriormente, houve uma redução na medida de referência do PC para  $\leq 32$  cm para crianças a termo de ambos os sexos, após surgirem novas evidências dos estudos de campo (BRASIL, 2015c). Em março de 2016, uma definição padrão internacional para microcefalia foi adotada, alinhada às orientações da OMS, sendo adotadas para crianças a termo as medidas de 31,5 cm para as meninas e 31,9 cm para os meninos (BRASIL, 2016e). Finalmente, em agosto de 2016, a OMS (WHO, 2016c) recomendou aos países que adotassem como referência para as primeiras 24-48h de vida os parâmetros de INTERGROWTH-21st para ambos os sexos (Anexos A e B). É preciso que seja consultada a tabela para cada idade e sexo, sendo que a medida deve ser aferida com maior precisão

possível, de preferência com duas casas decimais. O INTERGROWTH-21st (*The International Fetal and Newborn Growth Consortium for the 21st Century*), é o estudo internacional de crescimento fetal e de recém-nascidos, desenvolvido simultaneamente por uma rede global e multidisciplinar de mais de 300 pesquisadores e clínicos de 217 instituições em 18 países em todo o mundo, por meio do Consórcio Internacional de Crescimento Fetal e Neonatal para o século 21, no qual, na América Latina, tem como representante a Universidade Federal de Pelotas (VILLAR *et al.*, 2014; VILLAR *et al.*, 2015; VILLAR *et al.*, 2016). Os recém-nascidos com microcefalia têm o risco de atraso no desenvolvimento e incapacidade intelectual, podendo desenvolver convulsões e incapacidades físicas, incluindo dificuldades auditivas e visuais. No entanto algumas dessas crianças terão o desenvolvimento neurológico normal (WHO, 2016b).

A mensuração do PC é rápida e fácil e deve ser realizada com uma fita métrica inelástica. O PC corresponde ao maior diâmetro da cabeça da criança, medido com a fita métrica circundando a cabeça, colocada acima das sobrancelhas na frente, das orelhas nas laterais e na maior proeminência da região occipital (BRASIL, 2015c). Segundo recomendações da OMS, os recém-nascidos, sejam pré-termo ou a termo, devem ter a circunferência da cabeça medida durante as primeiras 24 horas de vida, utilizando-se a tabela INTERGROWTH-21st, como referido anteriormente. Caso a circunferência da cabeça não possa ser medida durante as primeiras 24 horas, deve ser medida até 48 horas de vida. Após esse período, nas crianças pré-termo, a recomendação, é que o PC deva ser medido e interpretado por meio da curva de crescimento da INTERGROWTH-21st, de acordo com a idade e sexo, até completar as 64 semanas de idade gestacional corrigida, ou seja, a idade gestacional do nascimento somado às semanas de vida da criança (WHO, 2016c). Para crianças a termo, com mais de 48 horas de vida, o PC deve ser medido e interpretado por meio das curvas de crescimento da OMS (Anexos C e D), de acordo com a idade e sexo (BRASIL, 2015c).

A microcefalia está associada à redução do volume cerebral e frequentemente a deficiências intelectuais e/ou motoras e epilepsia refratária. A patogênese da microcefalia é heterogênea e inclui causas genéticas, medicamentosas, ambientais e infecciosas, que podem ter impacto no desenvolvimento do sistema nervoso central e influenciar no seu tamanho final (BRASIL, 2016d). Até 2015, os patógenos mais frequentemente relacionados às infecções intrauterinas eram o protozoário *Toxoplasma gondii* que causa a toxoplasmose (TO), o vírus da rubéola (R), citomegalovírus (C), vírus herpes simplex (H), e a bactéria *Treponema pallidum*, que causa a sífilis (S) compondo o acrônimo TORCHS. A partir da epidemia do vírus Zika, que afetou o nordeste do Brasil no primeiro semestre de 2015 e a forte associação de



malformações congênitas e microcefalia com infecção pelo vírus Zika durante a gestação, ampliou-se o acrômio TORCH+ZIKA (BRASIL, 2017c).

Na microcefalia, pode haver o comprometimento exclusivo do desenvolvimento cerebral (microcefalia não sindrômica) ou a associação com malformações extracranianas e/ou dismorfismos faciais (microcefalia sindrômica) (SCHULER-FACCINI *et al.*, 2016). Estudo retrospectivo com 60 crianças com microcefalia (nível II de evidência), Von der Hagen *et al.*, (2014) relataram que somente 59,3% das crianças (n=403) tiveram um diagnóstico presumido de causa, sendo 28,5% de causas genéticas, 26,8% de lesão cerebral perinatal, 1,9% de lesão cerebral pós-natal e 2,1% de craniossinostose. A causa permaneceu desconhecida em 40,7% dos casos. A deficiência intelectual foi o comprometimento mais comum sendo relatada em 53,7% a 65% das crianças com microcefalia, variando de retardo mental limítrofe a grave. Um estudo para avaliar o impacto clínico da microcefalia entre crianças com atraso no neurodesenvolvimento, realizado por Wantemberg e colaboradores, revisaram os prontuários de 1.393 pacientes do nascimento aos 5 anos de idade. Observaram a microcefalia em 15,4% e embora o retardo mental fosse mais comum em crianças microcefálicas ( $p < 0.001$ ), quase a metade possuía inteligência normal. Prematuridade, asfixia, perinatal, RN pequeno para a idade gestacional e hemorragia cerebral, foram associadas à microcefalia. Hipotonia e espasticidade foram os achados neurológicos mais comuns e o retardo mental foi significativamente mais comum entre os pacientes microcefálicos com paralisia cerebral que entre os normocefálicos (WATEMBERG *et al.*, 2002).

O coeficiente de inteligência (QI) mediano numa amostra de 34 pacientes com microcefalia aos 4,5 anos de idade foi 63, sendo 83 no grupo de causa idiopática e 45 no grupo de causa sindrômica (BAXTER *et al.*, 2009). A relação entre o perímetro cefálico e o grau de retardo mental é controversa. No estudo de Rosman *et al.*, (2011) o PC, o peso e a altura foram fatores preditivos para o QI ( $p < 0.01$ ), mas a correlação do PC com o QI foi a mais fraca ( $r = 0,13$ ,  $p < 0,05$ ). Estudo prospectivo longitudinal com 11.056 crianças a termo mostrou que o escore cognitivo era 1,31 ponto menor, para cada DP de PC ao nascimento abaixo da média, corroborando a relação entre o tamanho extrapolado do cérebro ao nascimento e o desenvolvimento intelectual posterior, mesmo em casos sem microcefalia franca (HEINONEN *et al.*, 2008).

No Brasil, entre 35 casos notificados de microcefalia de crianças nascidas entre agosto e outubro de 2015 em oito dos 26 estados brasileiros, todas as mães tinham relato de habitarem ou terem visitado áreas acometidas pelo vírus Zika durante a gestação. Vinte e seis mães (74%) relataram exantema durante o primeiro (21) ou segundo (5) trimestre da gestação. Vinte e cinco recém-nascidos (71%) tinham microcefalia grave (PC < 3 DP da média para o

sexo e idade gestacional) e 17 (49%) tinham pelo menos uma anormalidade neurológica. Entre as 27 crianças que tiveram estudos de neuroimagem, todas tinham anormalidades neurológicas, incluindo um padrão consistente de calcificações cerebrais disseminadas, principalmente nas áreas periventricular, parenquimatosa, talâmica e ganglia basal. Em um terço desses casos havia evidência de anormalidades de migração celular (ex. lisencefalia, paquigiria). Aumento ventricular secundário a atrofia cortical/subcortical também foi relatada com frequência. Quatro crianças (11%) tinham artrogripose (contraturas congênicas), indicativas de acometimento do sistema nervoso central ou periférico. Os testes para outras infecções congênicas como sífilis, toxoplasmose, rubéola, citomegalovirose e infecção pelo vírus herpes simplex foram negativos (SCHULER-FACCINI *et al.*, 2016).

Dados de estudos *in vitro* e estudos experimentais em animais, sugerem que mutações no ZIKV, o torna mais virulento para células progenitoras humana, contribuindo assim para o aumento da incidência de microcefalia na epidemia de Zika (YUAN *et al.*, 2017; ROSSI *et al.*, 2018).

## 2.7 Síndrome da Zika Congênita

Síndrome congênita associada à infecção pelo vírus Zika, é uma doença teratogênica, recentemente reconhecida por um padrão de anomalias congênicas associadas à infecção pelo vírus Zika durante a gravidez, que inclui além da microcefalia, calcificações intracranianas ou outras anormalidades do cérebro, anormalidades oculares, auditivas, entres outras (COSTA, *et al.*; 2016). Uma grande variedade de anormalidades neurológicas, além da microcefalia, tem sido observada em crianças com infecção confirmada ou presumida pelo vírus Zika. Embora o Brasil tenha sido o primeiro país a descrever a síndrome, o problema se tornou uma pandemia, declarada pela OMS (WHO, 2017). Características clínicas dos recém-nascidos com microcefalia infectados pelo vírus Zika, mostraram-se diferentes daquelas resultantes da infecção congênita do grupo TORCHS (Toxoplasmose, Rubéola, Citomegalovírus, Herpes simples e Sífilis). Achados de neuroimagem incluem calcificações intracranianas, ventriculomegalia, padrões anormais de giro, diminuição do volume do parênquima cerebral, atrofia e malformação cortical, hipoplasia do cerebelo, vermis cerebelar, ou tronco cerebral, mielinização retardada, estreitamento ou hipoplasia do corpo caloso (ARAGÃO, *et al.*, 2016; HAZIN *et al.*, 2016; OLIVEIRA-SZEJNFELD *et al.*, 2016).

Frente à dificuldade em se fazer a confirmação laboratorial do diagnóstico e o grande número de casos suspeitos, França *et al.*, (2016) após estudo de uma série de casos de 1.501

crianças em investigação para Zika congênita, classificaram os casos suspeitos em cinco categorias, baseadas nos achados de neuroimagem e resultados laboratoriais para ZIKV e outras infecções congênicas do grupo TORCHS. Definiram como caso, pacientes com evidência laboratorial para infecção por ZIKV; casos altamente prováveis quando existia achados específicos de neuroimagem e resultados laboratoriais negativos para outras infecções congênicas; moderadamente prováveis quando presentes achados específicos de neuroimagem, mas outras infecções não puderam ser descartadas; casos possíveis quando os achados radiológicos estavam presentes, porém não foram descritos em detalhes pelas equipes locais e finalmente casos descartados, todos os outros que não se incluíam nas descrições anteriormente referidas.

Sequelas neurológicas descritas na SZC, incluem perda auditiva neurossensorial, disfagia, irritabilidade severa, epilepsia e anormalidades do tônus ou movimento, incluindo marcante hipertonía e sinais de comprometimento extra piramidal (LEAL *et al.*, 2016; MOORE *et al.*, 2017). O vírus parece acometer especialmente as células progenitoras neurais, resultando na morte celular e interrupção da proliferação neuronal, migração e diferenciação, com retardo do crescimento cerebral, afetando a viabilidade da célula neuronal (GARCEZ *et al.*, 2016).

Alguns recém-nascidos com infecção congênita confirmada ou presumida pelo vírus Zika, apresentam um fenótipo característico, caracterizado por microcefalia, sobreposição das suturas cranianas, osso occipital proeminente, pele do couro cabeludo redundante e severo prejuízo neurológico. Outros achados podem incluir pé torto e contraturas múltiplas ou únicas das articulações (artrogripose), presumidamente secundárias ao dano do sistema nervoso central (BRASIL, 2017c). Embora a microcefalia seja o achado principal para o reconhecimento da síndrome, algumas manifestações neurológicas podem ocorrer sem a microcefalia associada e só se tornarem evidentes após o nascimento (LINDEN *et al.*, 2016). As descrições iniciais dos efeitos da infecção intrauterina pelo vírus Zika, centraram-se de forma proeminente no achado de microcefalia congênita.

No estudo de Linden *et al.* (2016) 13 crianças nascidas de outubro de 2015 a janeiro de 2016 com infecção congênita causada pelo vírus Zika, não apresentaram microcefalia ao nascimento. As referidas crianças, nascidas no estado de Pernambuco e Ceará, apresentavam perímetro cefálico normal ao nascimento e evidência laboratorial de infecção congênita pelo vírus Zika. Todas apresentavam anormalidades cerebrais na neuroimagem, incluindo volume cerebral reduzido, ventriculomegalia, calcificações subcorticais e malformações corticais. Em todos os bebês o crescimento da cabeça diminuiu, e aos 5 meses, 11 deles apresentavam microcefalia. Pool e colaboradores (2019) em estudo retrospectivo realizado no Rio de

Janeiro, revisaram exames de neuroimagem (TC/RM de crânio) de 110 crianças expostas ao ZIKV na gestação e observaram que 10% das crianças com achados neurológicos normais ao nascimento, possuíam alterações radiológicas. Esses achados fornecem evidências que em crianças com exposição antenatal ao vírus Zika, a ausência de microcefalia ao nascimento não exclui a infecção congênita pelo referido vírus ou a presença de anormalidades cerebrais. Essas descobertas apoiam as recomendações para o acompanhamento médico com foco no neurodesenvolvimento de todas as crianças expostas ao vírus Zika no período intrauterino, e não somente das que apresentam microcefalia ao nascer.

Os achados oculares descritos por especialistas em recém-nascidos e lactentes incluem nervo óptico com hipoplasia, atrofia parcial ou completa, assim como aumento da escavação papilar e palidez. Na retina observaram-se lesões cicatriciais coriorretinianas, dispersão pigmentar, isoladas ou associadas, que podem acometer tanto o polo posterior como outras regiões mais periféricas da retina. Com menor frequência pode haver retinopatia hemorrágica e vasculatura retiniana anormal. De forma semelhante, estas crianças podem apresentar catarata, glaucoma congênito, microftalmia, coloboma de íris e retina (VALENTINE; MARQUEZ; PAMMI, 2016; YEPEZ *et al.*, 2017; ZIN *et al.*, 2017). Algumas crianças com suspeita de infecção congênita pelo ZIKV, sem lesões estruturais oculares, têm deficiência visual cortical, secundária à anormalidades no sistema visual do cérebro (VERÇOSA *et al.*, 2017). Nas crianças com SZC, estudos revelam que entre 21,4% a 55% dos lactentes, apresentam achados oculares, sendo consenso entre a maioria dos pesquisadores de que o vírus danifica essencialmente o segmento posterior do olho, incluindo retina, nervo óptico e vasos retinianos (VENTURA *et al.*, 2018).

A perda auditiva associada a outras infecções congênitas virais é bem descrita, entretanto pouco ainda se sabe sobre a perda auditiva em lactentes com infecção congênita pelo vírus Zika. Leal e colaboradores (2016) mostraram em estudo retrospectivo, que a prevalência de perda auditiva neurossensorial em lactentes entre 0 a 10 meses com microcefalia e evidência laboratorial de infecção pelo ZIKV, foi de 5,8%, similar ao que é visto em outras infecções congênitas virais. Mais informações no entanto, são necessárias para entender a prevalência e espectro da perda auditiva em crianças com Zika congênita. O CDC recomenda (ADEBANJO *et al.*, 2017) que todos os recém-nascidos de mulheres com evidência de infecção pelo Zika vírus durante a gravidez, devam ter sua acuidade auditiva testada com PEATE, independente do resultado do teste de emissões otoacústicas, não havendo contudo, necessidade de repetição do exame, caso o primeiro tenha sido normal, por não haver evidências que sugiram que a perda auditiva possa ser tardia. Este assunto ainda é discutido entre outros autores, que recomendam um acompanhamento

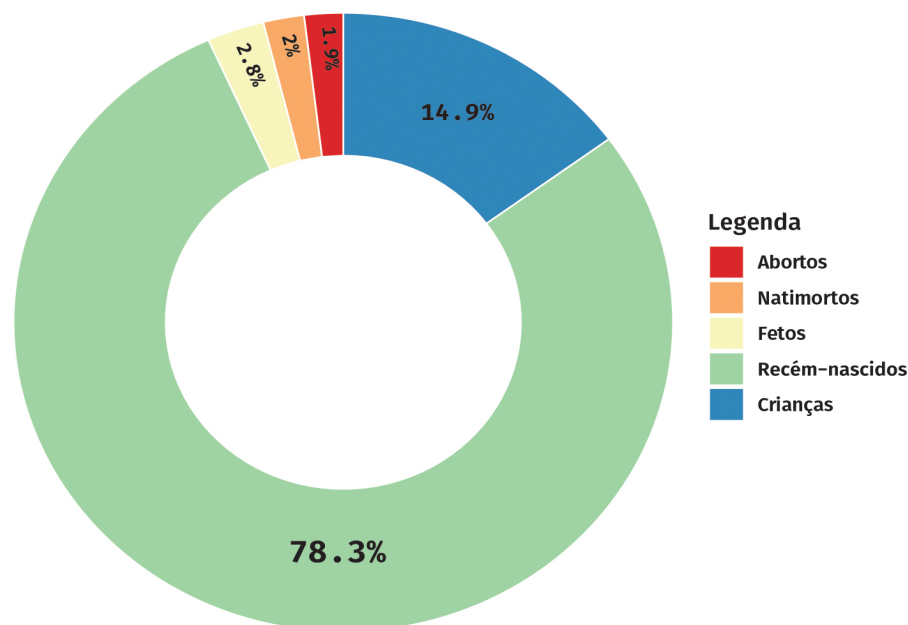
auditivo pela possibilidade de perda progressiva da audição, ainda não muito bem esclarecida (FANDIÑO-CÁRDENAS *et al.*, 2018).

Outros achados clínicos em filhos de mulheres com evidência de infecção pelo ZIKV durante a gestação incluem, convulsão eletrocardiográfica sem manifestações clínicas (CARVALHO *et al.*, 2017), paralisia diafragmática, artrogripose, dentre outros (ALEXANDRE *et al.*, 2017).

Até o presente momento, são escassos os dados na literatura que demonstrem que a infecção congênita pelo ZIKV possa afetar o crescimento pondero-estatural infantil. Dados sugerem que crianças com Zika congênita, o impacto sobre o crescimento será tanto maior quanto maior for o grau de comprometimento neurológico (PRATA-BARBOSA *et al.*, 2019).

É indubitável que a infecção pelo vírus Zika na gestante, pode ser responsável por graves consequências para o feto e recém-nascido. De 08/11/2015 a 05/10/2019, o Ministério da Saúde foi notificado sobre 18.282 casos suspeitos de alterações no crescimento e desenvolvimento possivelmente relacionadas à infecção pelo vírus Zika e outras etiologias infecciosas. A figura 1, mostra a distribuição apenas dos casos confirmados (3.474), entre abortos espontâneos, fetos, natimortos, recém-nascidos e crianças com alterações possivelmente relacionadas à infecção pelo vírus Zika e outras etiologias infecciosas, sendo a grande maioria (78,3%) representada por recém-nascidos com microcefalia (BRASIL, 2019).

**Figura 1-** Distribuição dos casos confirmados de abortos espontâneos, fetos, natimortos, recém-nascidos e crianças com alterações possivelmente relacionadas à infecção pelo vírus Zika e outras etiologias infecciosas, segundo classificação final e atenção à saúde, entre as Semanas Epidemiológicas 45/2015 e 40/2019.



Fonte: Registro de Eventos em Saúde Pública (RESP-Microcefalia).  
Dados extraídos em 05/10/2019 às 10h (horário de Brasília).

### 2.7.1 Diagnóstico da infecção congênita por Zika vírus

Os testes laboratoriais para o Zika vírus, têm muitas limitações. O diagnóstico laboratorial consiste principalmente na detecção do RNA viral pelo teste da transcriptase reversa, seguida da reação em cadeia da polimerase (RT-PCR), pelo isolamento viral e pela sorologia específica (IgG e IgM) para o Zika vírus. O RNA do Zika vírus está presente apenas transitoriamente nos fluidos corporais, logo o PCR negativo, não afasta infecção. Os resultados dos testes sorológicos por sua vez, são afetados pelo momento da coleta. Imunoglobulina M (IgM) negativa também não exclui a infecção porque a amostra pode ter sido coletada antes do desenvolvimento de anticorpos IgM, ou depois de terem diminuído. Em contrapartida, anticorpos IgM podem ser detectados por meses após a infecção inicial; na gestante isso pode dificultar a interpretação quanto ao momento em que ocorreu a infecção, se ocorreu antes ou durante a atual gravidez. Em adição, reação cruzada do anticorpo IgM do Zika vírus com de outras flavivirose, pode resultar em um teste positivo, especialmente em

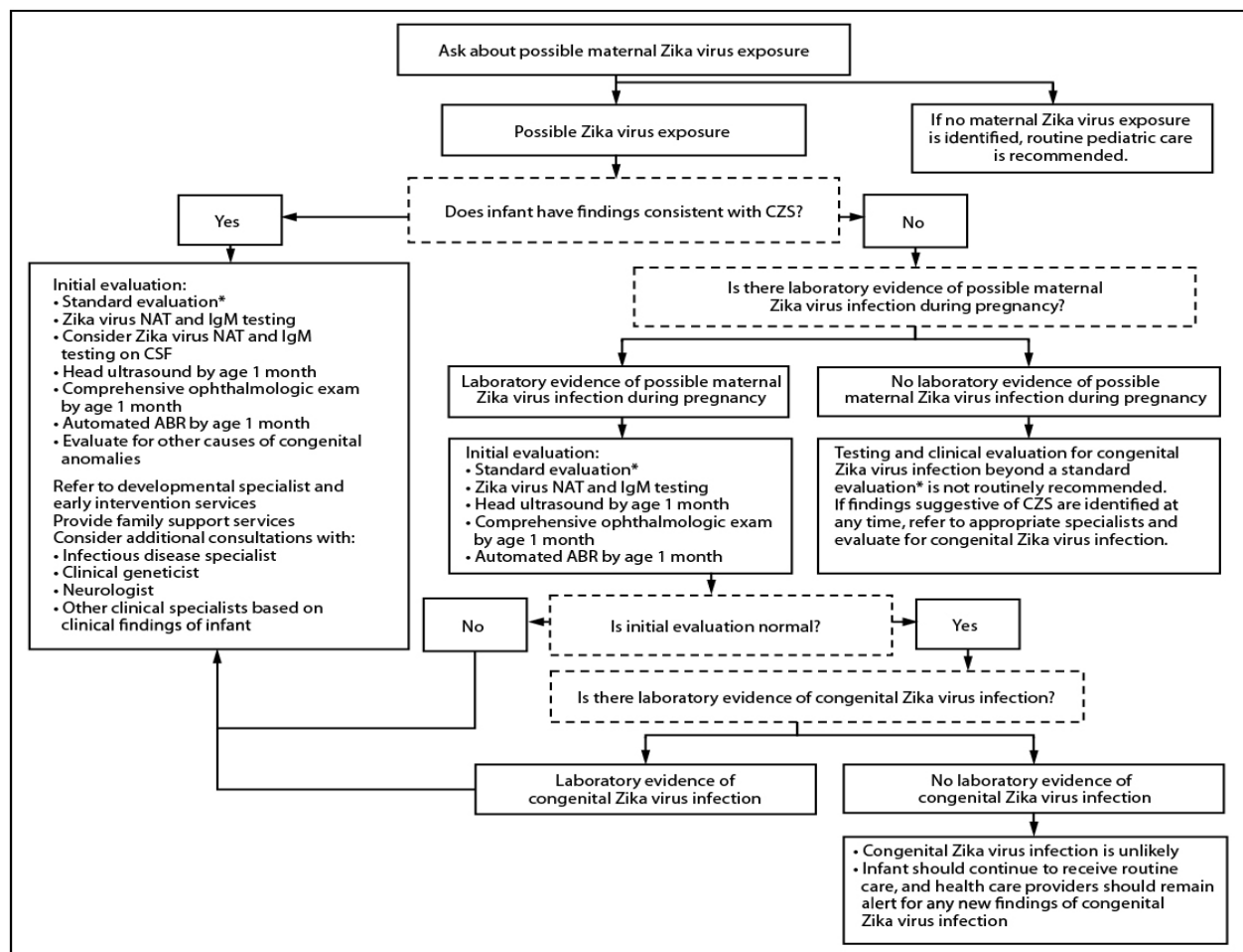
peessoas previamente infectadas ou vacinadas para outra flavivirose, o que dificulta ainda mais o diagnóstico (ADEBANJO *et al.*, 2017).

Os testes laboratoriais recomendados para investigação de infecção congênita, incluem PCR no soro ou na urina e IgM no soro. No líquido, PCR e IgM também podem ser obtidos, uma vez que muitas crianças só apresentaram positividade nesta amostra. Devem ser coletados o mais brevemente possível, uma vez que os anticorpos declinam com o passar do tempo, preferencialmente nos primeiros dias de vida, logo após o nascimento. O diagnóstico de Zika congênita é confirmado por PCR positivo. Se anticorpos IgM são detectados em crianças com PCR negativo, a mesma é considerada como provável infecção congênita. Se nem PCR ou IgM são detectados nas amostras obtidas nos primeiros dias de vida, a infecção congênita é improvável, mas não pode ser afastada por completo. O teste de neutralização por redução de placa (PRNT), pode ser usado para ajudar na identificação dos resultados falso positivos (ADEBANJO *et al.*, 2017).

Em outubro de 2017, o CDC atualizou as diretrizes para o diagnóstico, avaliação e manejo de recém-nascidos com possível infecção congênita pelo vírus Zika (ADEBANJO *et al.*, 2017). A partir desta atualização, recomenda-se para todas as crianças com possível exposição ao Zika vírus durante a gestação, ou achados clínicos sugestivos de Síndrome da Zika Congênita, que seja realizada investigação diagnóstica com ultrassonografia transfontanela (USGTF), exame oftalmológico incluindo mapeamento de retina e avaliação auditiva através da realização do exame Potencial Evocado Auditivo de Tronco Encefálico (PEATE) com 1 mês de vida. Por apresentarem alto risco de comprometimento do neurodesenvolvimento, reforça a importância da avaliação com especialista, seguida de encaminhamento para serviço especializado e programas de intervenção precoce quando confirmado comprometimento das funções. Além disso, consultas de seguimento com especialistas devem ser consideradas, como com infectologista, para ajudar com o diagnóstico diferencial de outras infecções congênitas e até mesmo na condução da Zika congênita, geneticista para confirmação do fenótipo e investigação de outras causas de microcefalia ou anormalidades congênitas, e neurologista para exame neurológico detalhado e considerações adicionais como solicitação de outros exames como, ressonância magnética ou tomografia de crânio e eletroencefalograma, quando pertinente (ADEBANJO *et al.*, 2017).

A figura 2 mostra a recomendação do CDC para investigação diagnóstica e seguimento de todas as crianças com possível exposição ao vírus Zika durante a gestação, ou com achados clínicos sugestivos de Síndrome da Zika Congênita.

**Figura 2-** Recomendações para acompanhamento de crianças com possível infecção congênita pelo Zika vírus, baseada nas achados clínicos, resultado dos exames materno e resultado dos exames do RN.



**Abbreviations:** ABR= auditory brainstem response; CSF = cerebrospinal fluid; CZS = congenital Zika syndrome; IgM = immunoglobulin M; NAT = nucleic acid test; PRNT = plaque reduction neutralization test.

\* All infants should receive a standard evaluation at birth and at each subsequent well-child visit by their health care providers including 1) comprehensive physical examination, including growth parameters and 2) age-appropriate vision screening and developmental monitoring and screening using validated tools. Infants should receive a standard newborn hearing screen at birth, preferably using auditory brainstem response.

† Automated ABR by age 1 month if newborn hearing screen passed but performed with otoacoustic emission methodology.

‡ Laboratory evidence of possible Zika virus infection during pregnancy is defined as 1) Zika virus infection detected by a Zika virus RNA NAT on any maternal, placental, or fetal specimen (referred to as NAT-confirmed), or 2) diagnosis of Zika virus infection, timing of infection cannot be determined or unspecified flavivirus infection, timing of infection cannot be determined by serologic tests on a maternal specimen (i.e., positive/equivocal Zika virus IgM and Zika virus PRNT titer  $\geq 10$ , regardless of dengue virus PRNT value; or negative Zika virus IgM, and positive or equivocal dengue virus IgM, and Zika virus PRNT titer  $\geq 10$ , regardless of dengue virus PRNT titer). The use of PRNT for confirmation of Zika virus infection, including in pregnant women, is not routinely recommended in Puerto Rico (<https://www.cdc.gov/zika/laboratories/lab-guidance.html>).

§ This group includes women who were never tested during pregnancy as well as those whose test result was negative because of issues related to timing or sensitivity and specificity of the test. Because the latter issues are not easily discerned, all mothers with possible exposure to Zika virus during pregnancy who do not have laboratory evidence of possible Zika virus infection, including those who tested negative with currently available technology, should be considered in this group.

\*\* Laboratory testing of infants for Zika virus should be performed as early as possible, preferably within the first few days after birth, and includes concurrent Zika virus NAT in infant serum and urine, and Zika virus IgM testing in serum. If CSF is obtained for other purposes, Zika virus NAT and Zika virus IgM testing should be performed on CSF.

†† Laboratory evidence of congenital Zika virus infection includes a positive Zika virus NAT or a nonnegative Zika virus IgM with confirmatory neutralizing antibody testing, if PRNT confirmation is performed.

Fonte: Adebajo T. *et al.* MMWR, CDC, p. 1093, 2017.

## 2.7.2 Tratamento da Síndrome da Zika Congênita

Não há um tratamento específico para a síndrome da Zika congênita assim como da microcefalia. Complicações distintas, entre elas respiratórias, neurológicas, motoras, oftalmológicas e auditivas poderão ocorrer em diferentes momentos nessas crianças. O



acompanhamento por diferentes especialistas vai depender das funções que ficarem comprometidas, sendo a avaliação inicial multiprofissional. Existem ações de suporte que podem auxiliar no desenvolvimento do bebê e da criança e este acompanhamento é preconizado pelo Sistema Único de Saúde (SUS) (BRASIL, 2016a). O Ministério da Saúde recomenda, que todas as crianças com infecção congênita confirmada, devam ser inseridas no programa de estimulação precoce, desde o nascimento até os três anos de idade, período em que o cérebro se desenvolve mais rapidamente. A estimulação precoce visa à maximização do potencial de cada criança, englobando o crescimento físico e a maturação neurológica, comportamental, cognitiva, social e afetiva, que poderão ser prejudicados pela microcefalia e ou anormalidades cerebrais outras, descritas na Síndrome da Zika Congênita (BRASIL, 2016b).

A proteção dos fetos contra o Zika vírus é um dos desafios que a ciência tem enfrentado no contexto do aumento do risco do nascimento de crianças com microcefalia e outros problemas de desenvolvimento quando as mães são infectadas durante a gestação. Muitas vacinas contra o vírus Zika estão sendo estudadas (LIN *et al.*, 2017; SAIZ *et al.*, 2017; WILDER-SMITH; CHANG; LEONG, 2018).

### 2.7.3 Infecção pelo Zika vírus na atualidade

Há evidências de que houve uma redução nos casos de infecção pelo Zika vírus e microcefalia no Brasil ao longo do ano de 2016, especialmente no segundo semestre. A incidência de casos relatados de microcefalia e anormalidades neurológicas associadas com infecção congênita caiu dramaticamente na região nordeste do país (MAGALHÃES-BARBOSA *et al.*, 2017).

Em 2016, foram registrados 216.207 casos prováveis de febre pelo vírus Zika no país. Foram confirmados laboratorialmente 8 óbitos por vírus Zika – no Rio de Janeiro (4), no Espírito Santo (2), no Maranhão (1) e na Paraíba (1). Em 2017, até setembro, foram registrados 15.586 casos prováveis de febre pelo vírus Zika no país, com taxa de incidência de 7,6 casos/100 mil hab.; destes, 6.679 (42,9%) foram confirmados. Em relação às gestantes, foram registrados 2.105 casos prováveis, sendo 728 confirmados por critério clínico-epidemiológico ou laboratorial (BRASIL, 2017a).

Em abril de 2017, o Ministério da Saúde, declarou fim da Emergência em Saúde Pública de Importância Nacional (ESPIN) em decorrência do vírus Zika e sua associação com a microcefalia e outras alterações neurológicas. A decisão, informada à Organização

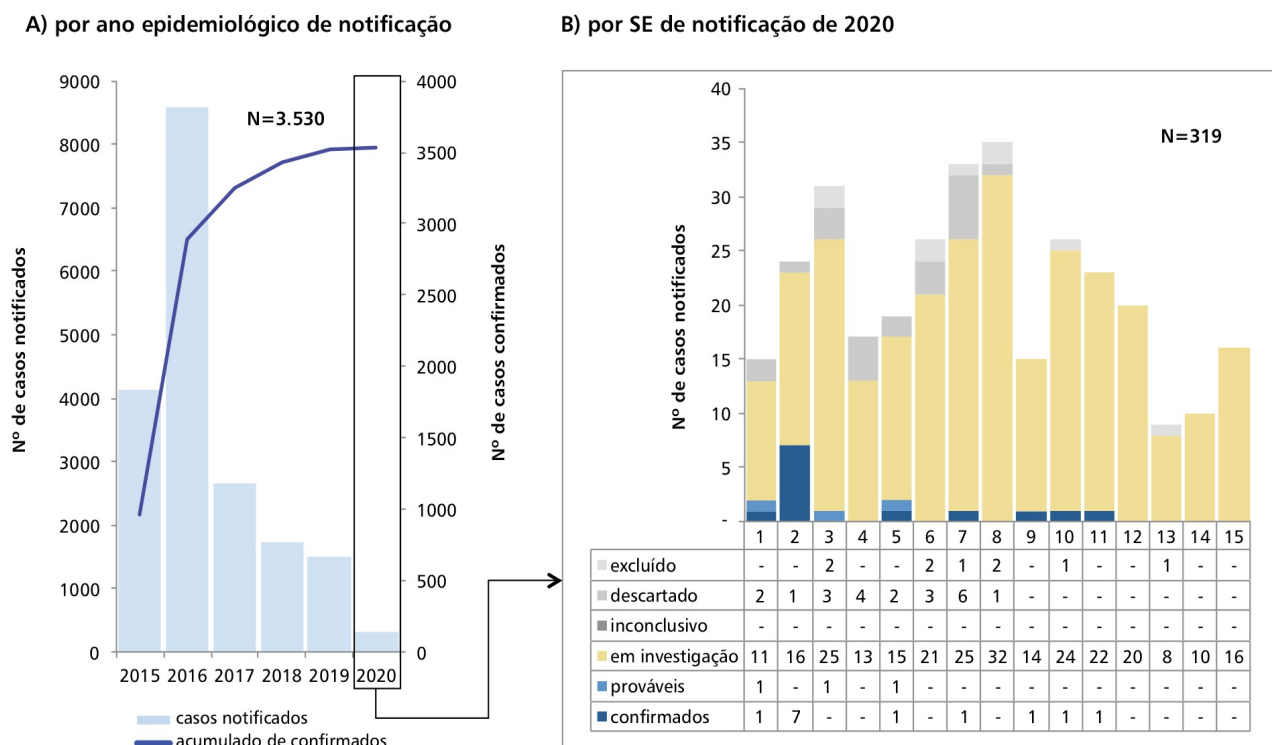
Mundial da Saúde (OMS) por meio de nova avaliação de risco, ocorreu 18 meses após a decretação de emergência, em um momento de queda nos casos de Zika e microcefalia em todo o país. Até 15 de abril deste ano, foram registrados 7.911 casos de Zika em todo o país, uma redução de 95,3% em relação a 2016, quando ocorreram 170.535 notificações. Os dados de microcefalia têm apresentado redução importante no número de casos novos notificados a cada semana, desde maio de 2016. Os casos novos mensais têm se mantido em 2% desde o mês de janeiro de 2017. A redução nos casos das doenças pode ser atribuída a um conjunto de fatores, como a mobilização nacional contra as doenças e a maior proteção pessoal da população, a escassez de chuvas em determinadas regiões do país, o que desfavorece a proliferação do mosquito, e a proteção natural que as pessoas adquirem ao ter alguma das doenças em anos anteriores (MENDES, 2017).

Apesar da documentada redução do número de casos de Zika e microcefalia desde o início da epidemia, ainda se faz necessária atenção e vigilância. O número total de notificação de casos confirmados de alterações no crescimento e desenvolvimento possivelmente relacionadas à infecção pelo vírus Zika e outras etiologias infecciosas por ano de notificação foi 954 em 2015, 1.927 em 2016, 369 em 2017 e 178 em 2018. Em 2019, houve 55 casos confirmados, dos quais 29 foram de recém-nascidos ou crianças nascidas neste ano; 3 evoluíram para óbito (BRASIL, 2019).

Entre as semanas epidemiológicas 45/2015 e 15/2020, foram notificados ao Ministério da Saúde 18.921 casos suspeitos de SCZ e outras etiologias infecciosas, dos quais 3.530 (18,7%) foram confirmados (Figura 3A). Considerando apenas o ano epidemiológico de 2020, até a SE 15, 319 novos casos foram notificados, dos quais 13 (4,1%) foram confirmados (Figura 3B), sendo: dois nascidos em 2018, oito em 2019, dois em 2020 e um aborto espontâneo. Muito embora o período de emergência tenha sido encerrado, novos casos de SCZ continuam ocorrendo no país.

Entre 2015 e 2019, a maioria dos casos confirmados concentrou-se na região Nordeste (n=2.198; 62,3%) do país, seguido da região Sudeste (n=714; 20,2%). Os estados com maior número de casos notificados foram Bahia (n=577; 16,3%), Pernambuco (n=473; 13,4%) e Rio de Janeiro (n=305; 8,6%). Os casos confirmados em 2020 são de residentes nos estados do Amazonas (5), Goiás (2), Distrito Federal (2), Minas Gerais (1), São Paulo (1), Paraíba (1) e Rondônia (1) (BRASIL, 2020).

**Figura 3-** Distribuição dos casos notificados de SZC e outras etiologias infecciosas por ano epidemiológico de notificação (A) e por SE (Semana Epidemiológica) de notificação de 2020 (B). Brasil, de 2015 até a SE 15 de 2020.



Fonte: Resp. Dados atualizados em 13/04/2020, sujeitos a alterações.

Dos 3.530 casos confirmados entre as SE 45/2015 e 15/2020, 77,8% (n=2.746) eram recém-nascidos (menor ou igual a 28 dias); 15,4% (n=545) eram crianças com média de idade de 8,5 meses (mínimo: 0,0; máximo: 56); e os demais (n=239; 6,8%) correspondiam a natimortos, fetos e abortos espontâneos. Foram registrados 67 óbitos fetais: 12 em 2015; 40 em 2016; oito em 2017; cinco em 2018 e dois em 2019. Dentre os nascidos vivos, 12,3% (406/3.300) evoluíram para óbito, com média de idade de 10,5 meses (mínimo: 0,0; máximo: 52) (BRASIL, 2020).

### 3 MÉTODOS

#### 3.1 Desenho do estudo

Estudo observacional, longitudinal e prospectivo.

#### 3.2 Locais do estudo

Instituição Proponente (Centro Participante Coordenador):

- Maternidade Escola da Universidade Federal do Rio de Janeiro (ME-UFRJ)

Instituição Coparticipante (Centro Coparticipante):

- Instituto D'Or de Pesquisa e Ensino (IDOR)

##### 3.2.1 Maternidade Escola – ME (Instituição Proponente)

A ME-UFRJ, foi fundada em 18 de janeiro de 1904, é instituição de ensino certificada, pelos Ministérios da Saúde e da Educação, localizada na cidade do Rio de Janeiro no sudeste do Brasil. Recebe alunos de graduação das faculdades da área da saúde. Possui programas próprios de pós-graduação *lato sensu e strictu sensu*. É unidade de referência da área programática AP 2.1 do município do Rio de Janeiro, e atende à demanda de forma espontânea e referenciada. Atualmente, a Maternidade Escola oferece assistência a gestantes e a recém-nascidos de baixo e alto risco, planejamento familiar, genética pré-natal, medicina fetal (com os mais modernos procedimentos propedêuticos e terapêuticos nesta área) e de *follow-up* para recém-nascidos considerados de risco, como, também presta assistência e incentivo ao aleitamento materno, funcionando em regime multidisciplinar.

A Maternidade Escola funciona 24 horas por dia e conta com um moderno Centro Obstétrico, UTI Neonatal, Banco de Leite Humano, Alojamento Conjunto e Enfermaria Mãe-Canguru, assim como serviços de apoio (laboratório de análises clínicas e de patologia). Vale salientar o seu pioneirismo na introdução dos métodos biofísicos na Obstetrícia do Brasil, como ultrassonografia e dopplerfluxometria.

Ficha Técnica: Rua das Laranjeiras, 180- Laranjeiras. CEP: 22.240-001.Tel: (21) 2285-7935 / (21) 2205-9064 - E-mail:matesc@me.ufrj.br

### 3.2.2 Instituto D'Or de Pesquisa e Ensino –IDOR (Instituição Coparticipante)

O IDOR é uma instituição privada sem fins lucrativos com dez anos de existência, que tem como mantenedora principal a Rede D'Or São Luiz, uma das maiores redes hospitalares privadas do Brasil. O IDOR caracteriza-se pela realização de pesquisas clínicas e translacionais de alto impacto, possuindo uma infraestrutura altamente moderna, um programa de Pós-Graduação próprio (Doutorado) reconhecido pela CAPES e os seus pesquisadores apresentam um crescente número de publicações nas mais importantes revistas científicas do mundo. O IDOR tem parceria com diversas instituições de pesquisa do Brasil, da Europa e Estados Unidos, e um convênio especial de cooperação acadêmica, científica e cultural com a UFRJ, assinado inicialmente pelo reitor Aloísio Teixeira em 2011 e renovado pelo reitor Roberto Leher em 2016. Neste projeto, o IDOR ficará responsável pela realização dos exames de imagem, especialmente RM e tomografia computadorizada, além de exames laboratoriais específicos e biorrepositório.

Ficha Técnica: Rua Diniz Cordeiro, 30- Botafogo. CEP: 22.281-100.Tel: (21) 3883-6000 - E-mail:contato@idor.org

## 3.3 População, amostra e período do estudo

A população fonte foram todas as gestantes que apresentaram infecção confirmada pelo vírus Zika durante a gestação, através de um exame RT-PCR ou IgM positivos, que concordaram em participar do estudo, no período de 03/12/2015 a 31/01/2017. A população do estudo foram as crianças nascidas desta população fonte, incluídas de modo consecutivo, que foram acompanhadas no ambulatório de seguimento da ME-UFRJ do nascimento até os 30 meses de idade.

### 3.3.1 Determinação do tamanho da amostra

O tamanho da amostra foi determinado por conveniência, pelo número de participantes que concordaram em participar, durante o período de recrutamento.

### 3.3.2 Critérios de inclusão

- Todos os recém-nascidos, cujas mães apresentaram positividade em um dos seguintes testes específicos para o diagnóstico de infecção pelo vírus Zika:

- Detecção de RNA viral pela reação da transcriptase reversa seguida de reação em cadeia da polimerase (RT-PCR), em qualquer amostra biológica (sangue, urina, líquido amniótico, fragmento placentário, etc);
- Sorologia IgM positiva para o vírus Zika, confirmada por aumento dos anticorpos neutralizantes IgG  $\geq 4$  vezes em relação aos títulos destes anticorpos contra o vírus da dengue. O teste foi considerado inconclusivo se a IgG contra o vírus Zika estivesse  $< 4$  vezes superior a IgG contra o vírus da dengue.

- Assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE), conforme Apêndice A.

### 3.3.3 Critérios de exclusão

Não há.

### 3.3.4 Critérios de perdas

Foram considerados como perdas os participantes da coorte que retiraram o consentimento para participar após iniciado o estudo, ou ainda cujos dados não puderam ser coletados por não comparecimento às visitas de acompanhamento programadas. Não obstante, nos participantes que abandonaram o estudo durante o período autorizado, os dados coletados foram utilizados e analisados.

## 3.4 Descrição das etapas do estudo

O presente estudo fez parte de um projeto mais amplo, executado nas instituições participantes, denominado “Infecção pelo Vírus Zika em uma Coorte de Gestantes e seus Conceptos” (projeto guarda-chuva), tendo como objetivo, estudar uma coorte de gestantes com quadro confirmado de infecção pelo vírus Zika, visando conhecer

melhor suas consequências sobre as gestantes e seus conceptos, quanto a aspectos epidemiológicos, clínicos, laboratoriais, de imagem, genéticos, histopatológicos, prognósticos e econômicos. Todos os recém-nascidos de mulheres que apresentaram infecção confirmada pelo vírus Zika durante a gestação, inseridas no referido estudo, foram encaminhados para o ambulatório de seguimento da ME-UFRJ e inseridos no presente estudo, cujo objetivo foi estudar as consequências da exposição intrauterina ao vírus Zika no recém-nascido e crianças até 30 meses.

**As etapas 3.4.1 e 3.4.2, tratam-se de etapas do projeto guarda-chuva (Infecção pelo Vírus Zika em uma Coorte de Gestantes e seus Conceptos), seguidas das etapas do presente estudo (3.4.3 em diante).**

#### 3.4.1 Seleção das gestantes com suspeita de infecção pelo vírus Zika

No período de estudo, gestantes que foram atendidas na ME-UFRJ no serviço de pré-natal ou no serviço de pronto atendimento, que apresentaram sintomas sugestivos de infecção por ZIKV, foram selecionadas para investigação de acordo com os seguintes critérios:

- Toda grávida, em qualquer idade gestacional, com exantema agudo, associado ou não à presença dos seguintes sinais e/ou sintomas: febre, artralgia, mialgia, cefaleia, conjuntivite ou prurido, excluídas as hipóteses não infecciosas;
- Achado ultrassonográfico do feto com circunferência craniana aferida menor que dois desvios padrão (< 2 DP) abaixo da média para a idade gestacional E/OU pelo menos um dos seguintes critérios referentes às alterações do sistema nervoso central:
  - Presença de calcificações cerebrais E/OU
  - Presença de alterações ventriculares E/OU
  - Pelo menos dois dos seguintes sinais de alterações de fossa posterior: hipoplasia de cerebelo, hipoplasia do vermis cerebelar, alargamento da fossa posterior maior que 10 mm e agenesia/hipoplasia de corpo caloso;

As gestantes com infecção suspeita, foram selecionadas para a investigação laboratorial. A coleta de sangue para realização do teste da transcriptase reversa seguido pela reação em cadeia da polimerase (RT-PCR) foi realizada idealmente até o 5 ° dia do início dos sintomas, mas extensível até o 14 ° dia. A amostra de urina para RT-PCR foi coletada até o 28 ° dia. Adicionalmente, amostra de sangue das gestantes foi coletada entre o 7° e 14° dia para a pesquisa de imunoglobulina M (IgM) e imunoglobulina G (IgG).

Investigação para dengue e chikungunya, além de outras doenças do grupo TORCHS, também foi realizada.

As amostras de sangue foram colhidas em tubos de polipropileno com e sem anticoagulante, com gel separador, centrifugadas logo após a coleta, armazenadas em geladeira (2 a 8° C) e a seguir encaminhadas para congelamento a -80° C. Todo material foi encaminhado ao laboratório central da Secretaria de Saúde do Estado do Rio de Janeiro e as gestantes passaram a ser acompanhadas no pré-natal da ME-UFRJ. No momento do parto, nova coleta de material foi realizada, com sangue do cordão umbilical e fragmento placentário, para realização do RT-PCR.

#### 3.4.2 Descrição do quadro clínico-epidemiológico das gestantes selecionadas para o estudo

Todas as gestantes selecionadas para acompanhamento, tiveram os seus dados clínico-epidemiológicos anotados em uma folha própria que é apresentada no apêndice B.

#### 3.4.3 Evolução do recém-nascido no período neonatal imediato

Ao nascimento, foram seguidas as recomendações do Ministério da Saúde de garantir o contato pele-a-pele, o clampeamento do cordão umbilical em tempo oportuno (após cessados os batimentos, que se verifica entre 1 a 3 minutos do nascimento), a amamentação na primeira hora de vida e a realização de procedimentos de rotina somente após esse período (BRASIL, 2013).

Nos casos em que houve a necessidade de reanimação neonatal, foram seguidas as recomendações das Diretrizes de Reanimação da Sociedade Brasileira de Pediatria de 2016 (SBP, 2016a; SBP, 2016b).

Após anamnese e exame físico minucioso, o RN sadio era encaminhado ao alojamento, logo após o nascimento, onde permanecia com a mãe, em tempo integral, até a alta. Aqueles pacientes que não eram elegíveis para o alojamento conjunto, eram encaminhados aos cuidados da equipe da UTI Neonatal.

O aleitamento materno era estimulado, uma vez que até o momento, não há evidências científicas que contraindiquem tal prática.

Para todos os casos confirmados de recém-nascidos com exposição intrauterina ao vírus Zika (mãe com RT-PCR ou IgM positivo para o ZIKV) foram realizados exames



laboratoriais, de imagem e outros exames de triagem, a fim de se complementar a investigação diagnóstica, como demonstrado na Figura 4 e descrito a seguir.

### Exames de Imagem

- Ultrassonografia Transfontanela com Doppler

Realizada na primeira semana de vida, através da fontanela anterior e temporal, possibilitando diagnosticar alterações anatômicas e fornecer informações relativas a hemodinâmica cerebral. O exame foi realizado com aparelho de ultrassonografia Philips HD7 XE, com sonda mini convexa C8-5, por radiologista com ampla experiência.

**Figura 4** - Investigação laboratorial de recém-nascidos suspeitos de infecção pelo vírus Zika.

RT-PCR (Biologia Molecular)	
Zika vírus Chikungunya Dengue	-Sangue do cordão ou sangue periférico, 3mL -LCR nos microcefálicos, nas primeiras 48h de vida
Sorologia (IgM e IgG)	
Zika vírus Chikungunya TORCHS	-Sangue periférico no quinto dia de vida, mínimo de 3mL

Fonte: Elaborado pela autora, 2017.

### Exames de Triagem

- Triagem Auditiva Neonatal- Emissões Otoacústicas Evocadas Transientes (EOA-T)  
A EOA-T foi realizada, na maioria das crianças, nas primeiras 24 a 48h de vida, ainda na maternidade e seguiu as normas das Diretrizes de Atenção da Triagem Auditiva Neonatal, do Ministério da Saúde (BRASIL, 2012b). O exame foi realizado em sala silenciosa, com a criança em sono natural, posicionada no colo do cuidador, em posição supina, por meio do exame de Emissões Otoacústicas Evocadas. Os pacientes que não puderam realizar o EOA-T, nos primeiros dias de vida, como por exemplos os que foram para a UTI neonatal, realizaram o exame

antes da alta hospitalar. Todos os exames foram realizados pelo mesmo examinador, uma fonoaudióloga qualificada para a realização dos referidos exames.

Para a realização do exame, foi utilizado equipamento *Otoport Lite OEA DP+TE*, da marca Otodynamics, que usa o estímulo clique não linear (este abrange as frequências de 1 a 5KHz), com pico equivalente de intensidade em torno de 84 dBNPS. Foi considerada uma estabilidade de estímulo aceitável de 70% ou maior, para que o exame fosse válido, e o valor de rejeição de ruído padrão em 47 dBNPS. Para que o teste fosse considerado positivo (EOA-T presentes), as emissões otoacústicas deviam se projetar acima do nível do ruído na maioria das bandas de frequências abrangidas, isto é, a relação sinal-ruído maior ou igual a 3dB e a reprodutibilidade por banda de frequência ou geral, maior ou igual a 50%.

- **Triagem Ocular Neonatal**

A Triagem Ocular Neonatal (TON) faz parte do exame físico do recém-nascido ainda na maternidade, contemplando a inspeção ocular e anexos: pálpebras, córnea, conjuntiva, íris e pupila e o Teste do Reflexo Vermelho (TRV) da retina, realizado por meio de fecho de luz. Estes exames visam à identificação em tempo oportuno de agravos que levam à opacificação do cristalino, com diagnósticos presuntivos de retinoblastoma, catarata congênita e outros transtornos oculares congênitos e hereditários. A triagem ocular foi realizada por pediatra treinado. Uma vez detectada qualquer alteração, o neonato era encaminhado para avaliação por oftalmologista e se necessário, direcionado para serviço especializado em reabilitação (Centro Especializado em Reabilitação com modalidade visual ou Unidade de Reabilitação Visual) ou ainda para serviços especializados em oftalmologia, conforme as “Diretrizes de Atenção à Saúde Ocular na Infância” do Ministério da Saúde (BRASIL, 2016c).

### **3.5 Acompanhamento ambulatorial**

Os recém-nascidos incluídos no estudo foram encaminhados ao ambulatório de seguimento da ME-UFRJ e acompanhados por equipe multiprofissional, composta por pediatra, neurologista pediátrico, oftalmologista, fisioterapeuta, psicólogo, fonoaudiólogo, musicoterapeuta, enfermeiro e nutricionista.

A primeira consulta com o pediatra ocorreu preferencialmente na primeira semana de vida e a assistência geral ao recém-nascido seguiu as normas preconizadas pelo Ministério da Saúde (BRASIL, 2017c), além de algumas ações complementares, conforme descrito a seguir:

#### Anamnese

- Antecedentes maternos (infecções intrauterinas, insuficiência placentária, controle pré-natal, número de abortos prévios, doenças maternas pré-existentes);
- Exposição a substâncias tóxicas com potencial teratogênico (drogas ilícitas, álcool, tabagismo, inseticidas, entre outras);
- Medicamento(s) utilizado(s) durante a gravidez;
- Exposição à radiação ionizante;
- Presença de *rash* cutâneo e outros sinais e sintomas sugestivos de infecção;
- Ultrassonografia gestacional (descrevendo os achados ultrassonográficos);
- Ressonância magnética fetal (descrevendo os achados);
- Antecedentes familiares (transtornos genéticos, microcefalia);
- Viagem recente;
- Doença do parceiro.

#### Exame Físico

O exame físico do recém-nascido, incluiu exame neurológico detalhado, conforme preconizado pela publicação “Atenção à Saúde do Recém-Nascido - Guia para Profissionais de Saúde (BRASIL, 2012a), com destaque para:

- Medida precisa do Perímetro Cefálico, definida como a circunferência occipitofrontal em seu maior diâmetro. O perímetro cefálico foi plotado nas tabelas do INTERGROWTH-21st, levando-se em consideração o sexo e a idade gestacional para recém-nascidos prematuros, até idade gestacional corrigida de 64 semanas. Para recém-nascidos a termo, com mais de 48h de vida, foi plotado o PC nas curvas da OMS, levando-se em consideração o sexo e a idade gestacional.
- Comparação do perímetro cefálico com outros parâmetros do crescimento (escore Z do peso e do comprimento);
- Presença de características dismórficas;
- Presença de anomalias congênitas que comprometessem outro(s) órgão(s);
- Avaliação neurológica do RN (descrição de anormalidades);

### Resultado da Investigação laboratorial específica do RN

- Triagem infecciosa para o vírus Zika:
  - sangue do cordão umbilical;
  - líquido cefalorraquidiano dos microcefálicos;
- Triagem infecciosa para TORCHS, incluindo a pesquisa para dengue e chikungunya.

As demais consultas ocorreram com intervalo mensal nos primeiros 6 meses, bimestral dos 6 aos 12 meses, trimestral dos 12 aos 18 meses e quadrimestral a partir dos 18 meses de vida. Os intervalos entre as consultas dos diversos especialistas foram determinados pelos mesmos de forma individualizada caso fosse confirmado o comprometimento das funções, e o encaminhamento para serviço especializado, sempre que fosse julgado necessário. Todos os dados obtidos nas avaliações, bem como nos exames laboratoriais e de imagem, foram descritos nas Fichas de Relato de Caso (FRC), da gestante, recém-nascido e do *follow-up*.

#### 3.5.1 Avaliação auditiva evolutiva

##### Potencial Evocado Auditivo de Tronco Encefálico

Todos os pacientes foram encaminhados para a realização do Potencial Evocado Auditivo de Tronco Encefálico (PEATE). Considerando-se a suposição de que a infecção pelo vírus Zika seja um fator de risco para perda auditiva congênita cujo diagnóstico ainda não está totalmente esclarecido, ambos os exames, Emissões Otoacústicas Evocadas Transientes (EOA-T) e o PEATE foram realizados para a triagem auditiva neonatal (TAN), pois são capazes de detectar perdas auditivas de origem coclear (EOA-T) e retrococlear (PEATE). O exame de PEATE foi realizado independentemente da presença das EOA, visto que há situações de comprometimento retrococlear, com consequente perda auditiva, em que as EOA estão presentes, como, por exemplo, na neuropatia auditiva.

O registro foi feito com o equipamento Eclipse EP15- *Interacoustics*, em sala silenciosa, com a criança em posição supina, em sono natural. Quando necessário, era realizada sedação com hidrato de cloral 20%, por pediatra capacitado. Quatro eletrodos de superfície foram posicionados e fixados de acordo com as especificações do fabricante.

No caso de falha neste teste, o reteste foi feito no período de até 30 dias após, preferencialmente no mesmo local de realização do teste anterior. No caso de falha no reteste, a criança era encaminhada imediatamente para a avaliação diagnóstica

otorrinolaringológica e audiológica.

Para as crianças pré-termo, o PEATE foi realizado com a idade gestacional corrigida de 34 semanas, considerando-se que as alterações encontradas nestes exames, quando realizados antes deste período, podem ser devidas à prematuridade ou à imaturidade do sistema auditivo.

Se diagnosticada a perda auditiva, a criança era encaminhada para a reabilitação em serviço de referência em reabilitação auditiva: Centro Especializado em Reabilitação (com modalidade auditiva) ou Centro de Reabilitação Auditiva de Alta Complexidade.

Os exames foram realizados no Serviço de Fonoaudiologia da ME-UFRJ, sempre pelo mesmo profissional, capacitado nestas técnicas. Uma primeira avaliação ocorreu preferencialmente nos primeiros 3 meses de vida e nova avaliação ocorreu por entre 18 e 24 meses de idade na maioria dos lactentes avaliados.

### 3.5.2 Avaliação oftalmológica evolutiva

#### Exame de Fundo de Olho

O exame de fundo de olho (FO) ou mapeamento de retina, exame que permite a análise de todas as estruturas encontradas no FO, como retina, nervo óptico e vítreo, foi realizado com oftalmoscópio binocular indireto com luz de LED, da marca *Eyeteq*, após dilatação farmacológica das pupilas. Todos os exames foram realizados pelo mesmo oftalmologista, capacitado nesta função, no ambulatório da ME-UFRJ, e ocorreram em 3 momentos distintos. A primeira avaliação foi realizada na primeira semana de vida, uma segunda avaliação com 30 dias de vida, e uma terceira com aos 6 meses de vida, a fim de identificar possíveis alterações compatíveis com infecção congênita.

### 3.5.3 Avaliação radiológica evolutiva

Todos os pacientes foram encaminhados para a realização de TC e/ou RM de crânio, mesmos aqueles sem alterações diagnosticadas pela ultrassonografia transfontanela e com perímetro cefálico normal, visando um estudo mais acurado da anatomia cerebral. Estes exames foram agendados e realizados em caráter ambulatorial, exceto nos pacientes graves, internados na UTI neonatal.

As imagens foram adquiridas no formato padrão de imagens médicas protocolo 3.0 - *Digital Imaging and Communications in Medicine* (DICOM), transferidas para um servidor específico para posterior análise. Cada participante fez uma bateria de neuroimagem efetuada em um aparelho de TC "multi-slice" de 16 canais (Siemens) e um magneto de RM de 1.5T (General Electric). Imagens anatômicas de RM foram obtidas com as seguintes seqüências de pulso multiplanares: seqüência volumétrica ponderada em T1, turbo spin-eco ponderada em T2, FLAIR e difusão.

#### 3.5.4 Avaliação do neurodesenvolvimento

O neurodesenvolvimento global foi avaliado de forma longitudinal por pediatra, neurologista pediátrico e fisioterapeuta. A avaliação pelo neuropediatra ocorreu com intervalo de 3 meses entre as consultas, reduzindo-se o intervalo quando o especialista julgasse necessário. Foi realizado exame neurológico completo e aplicado o teste de neurodesenvolvimento de Gesell, desenvolvido para ser aplicado na faixa etária de 4 semanas a 36 meses, que corresponde a uma avaliação direta e à observação da qualidade e da integração de comportamentos. As categorias de análise desta escala referem-se às áreas:

- Comportamento Adaptativo- diz respeito à organização dos estímulos, à percepção das relações, à decomposição dos todos nas partes que os compõem e a reintegração dessas partes de maneira significativa. Incluem-se neste campo os ajustamentos sensório-motores mais delicados aos objetos e situações: a coordenação de olhos e mãos para alcançar e manusear; a capacidade de utilizar adequadamente o equipamento motor na solução de problemas práticos; a capacidade de iniciar novas adaptações na presença de situações-problema simples. O comportamento adaptativo é o precursor da "inteligência" posterior, que utiliza a experiência prévia na solução de novos problemas.
- Comportamento Motor Grosseiro- inclui as reações posturais, o equilíbrio da cabeça, sentar, ficar de pé, engatinhar e andar.
- Comportamento Motor Delicado- consiste no uso das mãos e dedos na aproximação preensória do objeto e nos gestos de pegá-lo e manipulá-lo. Cada campo do comportamento motor é de interesse especial para o especialista, em decorrência de suas inúmeras implicações neurológicas, sendo a aptidão motora um ponto de partida natural para a estimativa da maturidade.

- Comportamento de Linguagem- emprega-se essa expressão em termos amplos, para englobar todas as formas visíveis e audíveis de comunicação, seja através de expressões faciais, gestos, movimentos posturais, vocalização, palavras, expressões ou frases. O comportamento de linguagem inclui também a compreensão das comunicações de outras pessoas. A fala articulada é uma função que depende do meio social, mas requer ainda a prontidão das estruturas sensorio-motoras e corticais. As fases pré-verbais preparam o caminho para as fases verbais. As vocalizações inarticuladas e os signos vocais antecedem às palavras, que são aprendidas com outrem e reforçadas pelos outros indivíduos do ambiente. Os estágios subjacentes, na ausência de fatores distorcidos neurológicos ou ambientais, são tão ordenados quanto aos que se observam nos campos do comportamento adaptativo e motor.
- Comportamento Pessoal-Social- compreende as reações pessoais da criança à cultura social em que vive. Como nos demais outros quatro campos, esses padrões comportamentais são determinados por fatores de crescimento intrínsecos. O controle dos esfíncteres, por exemplo, são requisitos culturais moldados pelas exigências sociais, mas sua aquisição depende da maturidade neuromotora da criança. Esta relação se aplica a muitas das aptidões e atitudes da criança, como para alimentar-se, a auto dependência das brincadeiras, a cooperação e a receptividade ao treinamento e às convenções sociais. Apesar do comportamento pessoal-social estar particularmente sujeito às metas sociais e as variações individuais essas variações têm limites normais, e implicações diagnósticas (KNOBLOCH; PASSAMANICK, 2002).

Concomitante a essa avaliação do neurodesenvolvimento, foram avaliadas as modalidades sensoriais da visão e audição, uma vez que qualquer anormalidade em determinada área comportamental pode estar diretamente relacionada às alterações nessas modalidades, mostrando a “trama” que interliga a avaliação global do desenvolvimento. Os achados referentes à avaliação do neurodesenvolvimento foram descritos entre 18 e 30 meses de idade, sendo esta avaliação executada sempre pelo mesmo profissional (neurologista pediátrico), com ampla experiência na área.

### **3.6 Variáveis Estudadas**

As variáveis analisadas foram as que compõem as Fichas de Relato de Caso (FRC) do estudo, baseadas no protocolo do Ministério da Saúde (BRASIL, 2016a). A FRC

materna, com dados referentes ao pré-natal, a FRC do recém-nascido, com dados do seu nascimento até a alta hospitalar e FRC do *follow-up*, com os dados referentes ao período de acompanhamento no ambulatório de seguimento. As referidas Fichas de Relato de Caso, estão apresentadas nos Apêndices B, C e D, respectivamente.

### 3.6.1 Variáveis de base (maternas)

**Quadro 1-** Apresentação e classificação das variáveis de base

DESCRIÇÃO DA VARIÁVEL	TIPO	MENSURAÇÃO
Idade materna	Numérica Discreta	Anos completos
Período de infecção materna	Catégorica Ordinal	1º, 2º, 3º trimestre
Sintomatologia materna	Catégorica nominal Dicotômica	Sim/Não
Escolaridade	Catégorica Ordinal	Grau de escolaridade
Alcoolismo materno	Catégorica nominal Dicotômica	Sim/Não
Tabagismo materno	Catégorica nominal Dicotômica	Sim/Não
Drogadição materna	Catégorica nominal Dicotômica	Sim/Não
Contato com pesticidas/agrotóxicos	Catégorica nominal Dicotômica	Sim/Não
Coinfecção pelo grupo TORCHS	Catégorica nominal Policotômica	Agente infeccioso

Fonte: Elaborado pela autora, 2017.

**Idade materna:** idade em anos completos de vida, segundo dados do prontuário, no momento do parto.

**Período de infecção materna:** corresponde a fase da gestação cuja grávida apresentou sintomas, e nas assintomáticas, o momento da confirmação laboratorial para o Zika vírus. Será dividido em 3 períodos: primeiro, segundo e terceiro trimestres. O primeiro trimestre correspondendo de 1 a 12 semanas de gestação, o segundo de 13 a 27 semanas o terceiro a partir de 28 semanas.

**Sintomatologia materna:** corresponde a presença ou ausência de sintomas apresentados pela mãe. Será considerada sintomática, toda grávida, em qualquer idade gestacional, com exantema agudo, associado ou não à presença dos seguintes sinais e/ou sintomas: febre, artralgia, mialgia, cefaleia, conjuntivite ou prurido, excluídas as hipóteses não infecciosas.

**Escolaridade:** grau de instrução, segundo dados do prontuário, no momento da internação.

**Alcoolismo materno:** uso de álcool de forma regular, em qualquer quantidade durante a gestação.

**Tabagismo materno:** uso de tabaco de forma regular, em qualquer quantidade durante a gestação.



**Drogadição materna:** uso de drogas ilícitas em qualquer quantidade durante a gestação.

**Contato com pesticidas/agrotóxicos:** contato regular com agrotóxicos e ou pesticidas.

**Coinfecção pelo grupo TORCHS:** descrição de qual infecção do grupo TORCHS houve associação com a infecção por ZIKV.

### 3.6.2 Variáveis de desfecho

**Quadro 2-** Apresentação e classificação das variáveis de desfecho

DESCRIÇÃO DA VARIÁVEL	TIPO	MENSURAÇÃO
Idade Gestacional	Numérica Discreta	Semanas
Sexo do RN	Catégorica Nominal Policotômica	Masculino/Feminino/Indeterminado
Peso	Numérica Discreta	Gramas
PC	Numérica Discreta	Centímetros
Classificação do peso segundo idade gestacional	Catégorica Nominal Policotômica	AIG/PIG/GIG
Presença de microcefalia	Catégorica Nominal Dicotômica	Sim/Não
Presença de outras malformações	Catégorica Nominal Policotômica	Descrição
Internação em UTI neonatal	Catégorica Nominal Dicotômica	Sim/Não
EOA	Catégorica Nominal Dicotômica	Normal/Alterado
PEATE	Catégorica Nominal Dicotômica	Normal/Alterado
Teste do reflexo vermelho	Catégorica Nominal Dicotômica	Normal/Alterado
Mapeamento de Retina	Catégorica Nominal Dicotômica	Normal/Alterado
Tomografia de crânio	Catégorica Nominal Policotômica	Descrição
Ressonância magnética de crânio	Catégorica Nominal Policotômica	Descrição
Neurodesenvolvimento	Catégorica Nominal Dicotômica	Normal/Alterado
Óbito	Catégorica Nominal Dicotômica	Sim/Não

Fonte: Elaborado pela autora, 2017.

**Classificação da idade gestacional:** classificação da idade gestacional calculada a partir da data da última menstruação, podendo ser corroborada pelo exame ultrassonográfico obstétrico de primeiro trimestre ou pelo método de CAPURRO e cols. (1978), utilizando essa ordem preferencial, sendo pré-termo: menores de 37 semanas, a termo: de 37 semanas a 42 semanas e pós-termo: 42 semanas ou mais.

**Sexo:** corresponde ao sexo do recém-nascido, determinado por ocasião do nascimento, masculino, feminino ou indeterminado.

**Peso ao nascer:** peso ao nascer do recém-nascido, de acordo com dados da FRC do RN, em gramas, aferida em balança digital calibrada.

**Perímetro cefálico ao nascer:** perímetro cefálico ao nascer do recém-nascido, de acordo com dados do prontuário, em centímetros.

**Classificação do peso segundo a idade gestacional:** classificação de pequeno para a idade gestacional (PIG), quando o peso do RN estiver 2 desvios-padrão (DP) abaixo da

média para idade e sexo, adequado para a idade gestacional (AIG), quando o peso estiver entre +2DP e -2DP para idade e sexo, e grande para a idade gestacional (GIG), quando o peso estiver 2DP acima da média idade gestacional e sexo, interpretada por meio da curva de crescimento da INTERGROWTH-21st.

**Presença de microcefalia:** quando a medida do Perímetro Cefálico (PC) encontra-se mais de 2 desvios-padrão (DP) abaixo da média para a idade e sexo nas primeiras 24-48h de vida, medida interpretada por meio da curva de crescimento da INTERGROWTH-21st.

**Presença de outras malformações congênitas por sistemas:** estratificado por sistemas; patologias do aparelho respiratório, patologias cardíacas, patologias infecciosas, patologias metabólicas, patologias renais, patologias gastrointestinais.

**Internação em UTI neonatal:** recém-nascido de qualquer idade gestacional com instabilidade clínica em sistemas orgânicos ou necessitando de monitorização cardiovascular e respiratória.

**EOA:** corresponde à presença ou ausência de alteração no exame de emissões otoacústicas evocadas, realizado nos primeiros dias de vida.

**PEATE:** corresponde à presença ou ausência de alteração no exame de potencial evocado auditivo de tronco encefálico.

**Teste do reflexo vermelho:** corresponde à presença ou ausência de alteração ao exame.

**Mapeamento de retina:** corresponde à presença ou ausência de alteração ao exame.

**Tomografia de crânio:** corresponde à descrição das alterações na imagem radiológica, obtida através da TC de crânio.

**Ressonância magnética de crânio:** corresponde à descrição das alterações na imagem radiológica, obtida através da RM de crânio.

**Neurodesenvolvimento:** corresponde à descrição de alterações no neurodesenvolvimento, a partir da aplicação da escala de desenvolvimento de Gesell (KNOBLOCH; PASSAMANICK, 2002), aplicada por especialista.

**Óbito:** corresponde à presença ou ausência de óbito, de acordo com a descrição em prontuário médico.

### 3.7 Instrumentos de coleta de dados

Os dados foram extraídos dos registros de prontuário médico, transcritos para as FRCs da mãe, RN e do *follow-up*, as quais foram alimentadas prospectivamente pela

equipe multidisciplinar, e inseridos em planilhas Excel (*Microsoft Corporation*) pelo pesquisador e pelas equipes dos centros participantes.

### 3.7.1 Gerenciamento e proteção dos dados

O sistema de registro de dados permitiu a inserção e limpeza dos dados, bem como a exportação para a análise estatística pertinente. A garantia de qualidade dos dados foi feita por várias medidas, entre elas:

- Treinamento antes do início do estudo;
- Central de coordenação para onde a equipe de pesquisa pode dirigir dúvidas e questionamentos sobre o protocolo;
- Todos os dados inseridos foram revisados pelo investigador principal;

A documentação do estudo está arquivada nos centros participantes pelo tempo previsto pela legislação aplicável.

## 3.8 Processamento dos dados e análise estatística

Para apresentação dos resultados foram utilizados os recursos da estatística descritiva, utilizando-se tabelas de frequências ou proporções, gráficos e outras formas de apresentação. As variáveis contínuas foram apresentadas na forma de médias  $\pm$  desvio padrão ou de mediana (intervalo interquartil), enquanto as variáveis categóricas foram apresentadas na forma de proporções.

## 3.9 Aspectos éticos

### 3.9.1 Aprovação do estudo

Este estudo foi submetido e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da Maternidade Escola da UFRJ, instituição proponente, e pelos Comitês de Ética em Pesquisa das instituições coparticipantes. Está de acordo com a Resolução 466/2012, do Conselho Nacional de Saúde, a Declaração de Helsinque e todas as suas revisões e as Boas Práticas Clínicas (Documento das Américas).

O presente estudo é parte do projeto guarda-chuva “Infecção pelo Vírus Zika em uma Coorte de Gestantes e seus Conceptos”, que foi aprovado pelo CEP da Maternidade Escola, via plataforma Brasil, sob o número: 1.541.109 e CAAE: 55465616.0.0000.5275 e pelo CEP da instituição coparticipante.

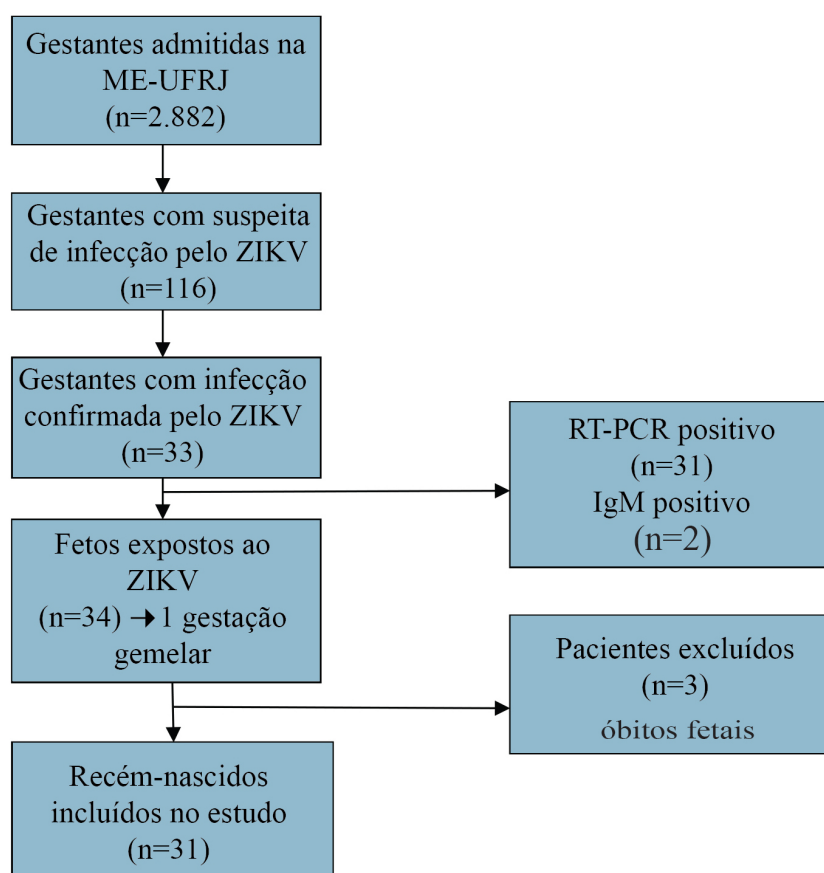
### 3.9.2 Termo de consentimento livre e esclarecido

Os participantes (ou seus responsáveis) assinaram e dataram voluntariamente o TCLE antes de sua participação. Como o presente estudo é parte do projeto “Infecção pelo Vírus Zika em uma Coorte de Gestantes e seus Conceptos”, foi usado o TCLE desta pesquisa. Foi garantido ao participante o direito de se recusar a participar ou de se retirar a qualquer momento por qualquer razão. Não foi utilizado termo de assentimento visto que o estudo incluiu crianças apenas até 30 meses de idade, e nesta idade as crianças participantes não têm capacidade de entender e colaborar com um termo de assentimento.

## 4 RESULTADOS

Das 2.882 gestantes admitidas na ME-UFRJ no período do estudo, 116 (4%) apresentaram suspeita de infecção pelo ZIKV e 33 tiveram esta infecção confirmada, conforme demonstrado no fluxograma da figura 5. Neste grupo houve uma gestação gemelar e 3 óbitos fetais, de modo que 31 recém-nascidos foram incluídos no estudo.

**Figura 5-** Fluxograma de seleção de gestantes com infecção confirmada pela ZIKV na ME-UFRJ no período de 03/12/2015 a 31/01/2017.



Fonte: Elaborado pela autora, 2019.

Das 33 gestantes incluídas, 31 (93,9%) tiveram confirmação diagnóstica de infecção pelo ZIKV através da positividade do teste da RT-PCR, e duas (6,1%) através da positividade da sorologia IgM para o ZIKV. As duas gestantes que tiveram confirmação diagnóstica através da sorologia IgM, eram simultaneamente IgM negativas para o vírus da Dengue, o que corroborou o diagnóstico recente pelo ZIKV nestas pacientes. Das 31 gestantes RT-PCR positivas, 23 (74,2%) tiveram exame positivo no soro, quatro (12,9%) na urina, uma (3,2%) na placenta, uma (3,2%) no saco vitelino, uma (3,2%) no sangue de

cordão e uma (3,2%) em tecido fetal, conforme apresentado na tabela 1. Algumas gestantes tiveram RT-PCR positivo concomitante em mais de um fluido/tecido corporal.

Uma gestante (3%), apresentou coinfeção pelo CHIKV. A referida infecção ocorreu com 21 semanas de gestação, sendo observado óbito fetal em USG obstétrica de rotina, 4 dias após início de quadro (exantema maculo papular e febre de 39-40°C), que durou apenas 24 horas. A autópsia do feto foi realizada com extensa amostragem de pulmão, fígado, rim, cérebro e tecidos placentários, sendo observado calcificações renais e placentárias. Os testes de RT-PCR em tempo real para ZIKV, DENV e CHKV, foram realizados em tecidos fetais. O DENV não foi detectado em nenhuma amostra, mas CHIKV foi detectado na placenta e ZIKV no rim.

As principais características clínico-epidemiológicas das gestantes incluídas no estudo, são apresentadas nas tabelas 2 e 3. Onze gestantes (33,3%) tiveram a infecção pelo ZIKV no primeiro trimestre, 14 (42,4%) no segundo trimestre e 8 (23,3%) no terceiro trimestre da gestação. Dezoito gestantes (54,6%) se auto declararam brancas, 13 pardas (39,4%) e 2 (6%) pretas. Seis delas (18,2%), completaram o ensino fundamental I, 12 (36,4%), o ensino fundamental II, 11 (33,3%) completaram o ensino médio e 4 (12,1%), completaram o ensino superior.

**Tabela 1-** Investigação laboratorial para ZIKV, Dengue e Chikungunya nas gestantes e sangue do cordão (Continua...)

Gestantes incluídas (n=33)	ZIKV RT-PCR Soro	ZIKV RT-PCR Urina	ZIKV RT-PCR Placenta	ZIKV RT-PCR Saco Vitelino	ZIKV IgG/IgM Soro	ZIKV RT-PCR Sangue do cordão	Dengue NS1	Dengue IgG/IgM	CHIKV RT-PCR
1	Pos	Neg	Neg	Neg	Pos/Neg	Neg	Neg	Pos/Neg	Neg
2	Pos	NR	Neg	NR	NR	Neg	NR	Pos/Pos	Neg
3	Pos	NR	Neg	NR	NR	Neg	NR	NR	Neg
4	Neg	Neg	Pos	Pos	Neg/Neg	NR	Neg	Pos/Neg	Neg
5	Pos	NR	Pos	Pos	Pos/Neg	NR	Neg	Pos/Neg	Neg
6	Pos	Pos	Neg	Neg	Pos/Neg	Pos	Neg	Pos/Neg	Neg
7	Pos	Neg	Neg	Neg	Pos/Neg	Neg	NR	Pos/Neg	Neg
8	Pos	NR	NR	NR	Pos/Neg	Neg	Neg	Pos/Neg	Neg
9	Pos	Neg	NR	NR	NR	NR	Neg	NR	Neg
10	Pos	NR	Neg	NR	Pos/Neg	NR	NR	Neg/Neg	Neg
11	Neg	Pos	NR	NR	NR	NR	Neg	NR	Neg
12	NR	Pos	NR	NR	NR	NR	NR	NR	Neg
13	Pos	Neg	NR	NR	Pos/Neg	NR	Neg	Pos/Neg	Neg
14	NR	Pos	NR	NR	Pos/Neg	NR	NR	Pos/Neg	Neg
15	Pos	Neg	NR	NR	Pos/Neg	NR	NR	Pos/Neg	Neg
16	Neg	Pos	NR	NR	Pos/Neg	NR	Neg	Pos/Neg	Neg
17	Pos	Pos	NR	NR	Pos/Neg	NR	NR	Pos/Neg	Neg
18	Pos	Pos	NR	NR	Pos/Neg	NR	NR	Pos/Neg	Neg
19	Pos	Neg	NR	NR	Pos/Neg	NR	NR	Pos/Neg	Neg
20	Pos	Neg	NR	NR	Pos/Neg	NR	Neg	Pos/Neg	Neg
21	Pos	NR	NR	NR	Neg/Pos	NR	NR	Pos/Neg	Neg
22	Pos	Pos	NR	NR	NR	NR	NR	NR	Neg

Gestantes incluídas (n=33)	ZIKV RT-PCR Soro	ZIKV RT-PCR Urina	ZIKV RT-PCR Placenta	ZIKV RT-PCR Saco Vitelino	ZIKV IgG/IgM Soro	ZIKV RT-PCR Sangue do cordão	Dengue NS1	Dengue IgG/IgM	CHIKV RT-PCR
23	NR	NR	NR	NR	Neg/Pos	NR	NR	Pos/Neg	Neg
24	Pos	NR	NR	NR	Pos/Neg	NR	Neg	Pos/Neg	Neg
25	Pos	NR	NR	NR	NR	NR	Neg	NR	Neg
26	NR	NR	NR	NR	NR/Pos	NR	NR	Neg/Neg	Neg
27	Pos	Pos	Neg	NR	Pos/Neg	Neg	NR	Pos/Neg	Neg
28	Pos	Neg	Neg	Pos	Pos/Neg	Pos	NR	Pos/Neg	Neg
29	Neg	NR	Neg	Pos	Pos/Neg	Neg	NR	Pos/Neg	Neg
30	Pos	Neg	NR	NR	NR	NR	NR	Pos/Neg	Neg
31*#	Neg	Neg	Neg	NR	NR	NR	NR	NR	Pos
32*	NR	NR	NR	NR	NR	Pos	NR	NR	Neg
33*	Pos	Neg	NR	NR	NR	NR	Neg	NR	Neg

Fonte: Elaborada pela autora, 2019.

Notas: ZIKV: vírus Zika; RT-PCR: teste da transcriptase reversa seguida pela reação em cadeia da polimerase; IgG: imunoglobulina G; IgM: imunoglobulina M; NS1: antígeno NS1; NR: não realizado; CHIKV: vírus Chikungunya; Pos: positivo; Neg: negativo.

\*óbito fetal; # RT-PCR para Zika confirmado no tecido fetal.

Três gestantes (9,1%) tiveram óbito fetal, sendo dois abortos espontâneos e um natimorto. Houve um caso de gestação gemelar monocoriônica diamniótica. Trinta e uma gestantes (93,9%), apresentaram exantema e duas (6,1%) eram assintomáticas. No caso das gestantes que não apresentaram sintomas na gestação, a investigação para infecção para ZIKV se deu após achado de microcefalia do feto, identificada pela ultrassonografia obstétrica realizada durante o pré-natal. Três gestantes referiram uso regular de álcool na gestação (9,1%) e uma (3%), uso regular de tabaco. Não houve relato materno de consumo de drogas de qualquer espécie. Foi questionado sobre o uso de maconha, cocaína, qualquer droga injetável, crack, lança-perfume, loló, cola, éter, solventes, LSD, ecstasy ou drogas para emagrecer. O contato com pesticidas ou agrotóxicos também foi negado pelas participantes do estudo.

A investigação laboratorial para infecção congênita do grupo TORCHS, foi realizada durante o pré-natal na maior parte das pacientes elegíveis para o estudo, conforme mostra a tabela 4. Todas as gestantes que apresentaram infecção suspeita ou confirmada por um dos agentes deste grupo tiveram seus recém-nascidos avaliados e investigados laboratorialmente. A tabela 5 mostra os resultados dos exames realizados nos recém-nascidos para investigação de infecção congênita do grupo TORCHS. Duas pacientes tiveram sorologia IgM indeterminada para herpes vírus. Foi realizada investigação laboratorial, de imagem e fundo de olho em ambos recém-nascidos e a infecção congênita foi afastada. Duas gestantes apresentaram sífilis durante a gestação, foram adequadamente tratadas e a investigação para sífilis congênita em seus recém-nascidos foi negativa. Uma gestante era portadora do vírus da imunodeficiência humana com diagnóstico prévio à

gestação. Esta paciente recebeu tratamento antirretroviral durante o período gestacional e intraparto e o seu RN quimioprofilaxia pela exposição ao HIV.

**Tabela 2-** Características clínico-epidemiológicas das gestantes incluídas no estudo.

Gestantes (n=33)	Idade no parto	Trimestre da infecção	Motivo da inclusão no estudo	Escolaridade	Raça	Alcoolismo	Tabagismo
1	34	2º trimestre	Exantema	Médio	Parda	Não	Não
2	33	3º trimestre	Exantema	Médio	Parda	Não	Não
3	35	2º trimestre	Exantema	Fund I	Branca	Não	Não
4	24	3º trimestre	Exantema	Fund II	Branca	Não	Não
5	22	2º trimestre	Exantema	Fund I	Branca	Não	Não
6	30	2º trimestre	Exantema	Médio	Branca	Não	Não
7	34	2º trimestre	Exantema	Fund II	Branca	Não	Sim
8	26	1º trimestre	Exantema	Fund I	Branca	Não	Não
9	41	2º trimestre	Exantema	Fund I	Parda	Sim	Não
10	27	1º trimestre	Exantema	Superior	Branca	Não	Não
11	34	3º trimestre	Exantema	Médio	Branca	Não	Não
12	21	3º trimestre	Exantema	Médio	Parda	Não	Não
13	29	1º trimestre	Exantema	Médio	Branca	Sim	Não
14	19	1º trimestre	Exantema	Médio	Branca	Não	Não
15	24	1º trimestre	Exantema	Superior	Branca	Não	Não
16	31	1º trimestre	Exantema	Médio	Parda	Não	Não
17	29	2º trimestre	Exantema	Médio	Branca	Não	Não
18	35	3º trimestre	Exantema	Superior	Preta	Não	Não
19	39	2º trimestre	Exantema	Médio	Parda	Não	Não
20	26	2º trimestre	Exantema	Fund I	Parda	Não	Não
21	28	1º trimestre	<b>Microcefalia</b>	Fund I	Parda	Não	Não
22	21	3º trimestre	Exantema	Fund II	Parda	Não	Não
23	19	2º trimestre	Exantema	Fund II	Branca	Não	Não
24	31	1º trimestre	Exantema	Fund II	Preta	Não	Não
25	19	3º trimestre	Exantema	Fund II	Parda	Não	Não
26	31	1º trimestre	Exantema	Fund II	Branca	Não	Não
27	34	2º trimestre	Exantema	Fund II	Branca	Não	Não
28	22	3º trimestre	Exantema	Fund II	Parda	Não	Não
29	24	2º trimestre	Exantema	Fund II	Parda	Não	Não
30	21	1º trimestre	Exantema	Fund II	Branca	Não	Não
31*	19	2º trimestre	Exantema	Fund II	Parda	Sim	Não
32*	29	2º trimestre	<b>Microcefalia</b>	Superior	Branca	Não	Não
33*	23	1º trimestre	Exantema	Médio	Branca	Não	Não

Fonte: Elaborada pela autora, 2019.

Notas: Fund I: ensino fundamental I; Fund II: ensino fundamental II; Médio: ensino médio, Superior: ensino superior.

\*Óbito Fetal

As gestantes estudadas também foram investigadas para possível coinfeção por Chikungunya através da positividade do teste RT-PCR no soro materno. Apenas 1 gestante (3%), apresentou RT-PCR positivo no soro para CHIKV, no segundo trimestre de gestação, com desfecho desfavorável de óbito fetal.



**Tabela 3-** Características clínico-epidemiológicas das gestantes com infecção pelo ZIKV incluídas no estudo de forma sintetizada.

<b>Idade materna no momento do parto</b> [mediana e IQR]	28 (22-33)
<b>Trimestre da infecção</b> [n (%)]	
1º trimestre	11 (33,3%)
2º trimestre	14 (42,4%)
3º trimestre	8 (24,3%)
<b>Motivo de inclusão no estudo</b> [n (%)]	
Exantema	31 (93,9%)
Microcefalia na USG obstétrica	2 (6,1%)
<b>Aborto</b> [n (%)]	3 (9,1%)
<b>Escolaridade</b> [n (%)]	
Ensino fundamental I	6 (18,2%)
Ensino fundamental II	12 (36,4%)
Ensino médio	11 (33,3%)
Ensino superior	4 (12,1%)
<b>Raça</b> [n (%)]	
Branca	18 (54,6%)
Parda	13 (39,4%)
Preta	2 (6%)
Amarela	0 (0%)
Indígena	0 (0%)
<b>Alcoolismo materno</b> [n (%)]	3 (9,1%)
<b>Tabagismo materno</b> [n (%)]	1 (3%)
<b>Drogadição materna</b> [n (%)]	0 (0%)
<b>Contato com pesticidas ou agrotóxicos</b> [n (%)]	0 (0%)

Fonte: Elaborada pela autora, 2019.

Notas: IRQ: amplitude interquartil.

**Tabela 4-** Sorologias para infecções do grupo TORCHS nas gestantes incluídas no estudo.

Mães (n=33)	Toxoplasmose (IgG/IgM)	Rubéola (IgG/IgM)	CMV (IgG/IgM)	Herpes (IgG/IgM)	VDRL	HIV
1	NR	NR	NR	NR	Negativo	Negativo
2	Pos/Neg	Pos/Neg	Pos/Neg	Pos/Ind	Negativo	Negativo
3	Pos/Neg	Pos/Neg	Pos/Neg	Pos/Neg	Negativo	Negativo
4	Neg/Neg	Neg/Neg	Pos/Neg	Pos/Neg	Negativo	Negativo
5	Pos/Neg	Pos/Neg	Pos/Neg	Pos/Neg	Negativo	Negativo
6	Pos/Neg	Pos/Neg	Pos/Neg	Pos/Neg	Negativo	Negativo
7	NR	NR	NR	NR	Negativo	Negativo
8	Pos/Neg	Pos/Neg	Pos/Neg	Pos/Neg	Negativo	Negativo
9	Pos/Neg	Pos/Neg	Pos/Neg	Pos/Neg	Negativo	Positivo
10	Pos/Neg	Pos/Neg	Pos/Neg	Pos/Neg	Negativo	Negativo
11	Pos/Neg	Pos/Neg	Pos/Neg	Pos/Neg	Negativo	Negativo
12	Pos/Neg	NR	NR	NR	Negativo	Negativo
13	Neg/Neg	Pos/Neg	Pos/Neg	Pos/Neg	Negativo	Negativo
14	Pos/Neg	Pos/Neg	Pos/Neg	Pos/Neg	Negativo	Negativo
15	Neg/Neg	Pos/Neg	Pos/Neg	NR/NR	Negativo	Negativo
16	Pos/Neg	Pos/Neg	Pos/Neg	Pos/Neg	Negativo	Negativo
17	Pos/Neg	Pos/Neg	Pos/Neg	Pos/Neg	Negativo	Negativo
18	Neg/Neg	NR	NR	NR	Negativo	Negativo
19	Pos/Neg	Pos/Neg	Pos/Neg	Pos/Neg	Negativo	Negativo
20	Pos/Neg	NR	NR	NR	Negativo	Negativo
21	Pos/Neg	Pos/Neg	Neg/Neg	Pos/Neg	Positivo	Negativo
22	Pos/Neg	Pos/Neg	Pos/Neg	Pos/Neg	Negativo	Negativo
23	Neg/Neg	Pos/Neg	NR	Pos/Neg	Positivo	Negativo
24	Neg/Neg	NR	NR	NR	Negativo	Negativo
25	Pos/Neg	Pos/Neg	Pos/Neg	Pos/Neg	Negativo	Negativo
26	Neg/Neg	NR/Neg	NR	Neg/Neg	Negativo	Negativo
27	Pos/Neg	Pos/Neg	Pos/Neg	NR	Negativo	Negativo
28	NR	NR	NR	NR	Negativo	Negativo
29	Pos/Neg	Pos/Neg	NR	NR	Negativo	Negativo
30	Pos/Neg	Pos/Neg	Pos/Neg	Neg/Ind	Negativo	Negativo
31*	Pos/Neg	Pos/Neg	Pos/Neg	Pos/Neg	Negativo	Negativo
32*	Pos/Neg	Pos/Neg	Pos/Neg	Pos/Neg	Negativo	Negativo
33*	NR	Pos/Neg	Pos/Neg	NR	Negativo	Negativo

Fonte: Elaborada pela autora, 2019.

Notas: CMV: citomegalovírus; HIV: vírus da imunodeficiência humana; IgG: imunoglobulina G; IgM: imunoglobulina M; NR: não realizado; Pos: positivo; Neg: negativo; Ind: indeterminado.

\*Óbito fetal

**Tabela 5-** Sorologias para infecções do grupo TORCHS nos recém-nascidos incluídos no estudo.

RN (n=31)	Toxoplasmose (IgG/IgM)	Rubéola (IgG/IgM)	CMV (IgG/IgM)	Herpes (IgG/IgM)	VDRL	HIV
1	Pos/Neg	Pos/Neg	Pos/Neg	Pos/Neg	NR	NR
2	Pos/Neg	Neg/Neg	Pos/Neg	Pos/Neg	NR	NR
3	Neg/Neg	Pos/Neg	Pos/Neg	Pos/Neg	NR	NR
4	NR	NR	NR	NR	NR	NR
5	Pos/Neg	Pos/Neg	Pos/Neg	Neg/Neg	NR	NR
6	Pos/Neg	Pos/Neg	Pos/Neg	Neg/Neg	NR	NR
7	Pos/Neg	Pos/Neg	Pos/Neg	Pos/Neg	NR	NR
8	NR	NR	NR	NR	NR	NR
9	Pos/Neg	Pos/Neg	Pos/Neg	Pos/Neg	NR	NR
10	Pos/Neg	Pos/Neg	Pos/Neg	Pos/Neg	NR	Positivo
11	Neg/Neg	Pos/Neg	Pos/Neg	Pos/Neg	NR	NR
12	Neg/Neg	Pos/Neg	Pos/Neg	Neg/Neg	NR	NR
13	Neg/Neg	Pos/Neg	Pos/Neg	Neg/Neg	NR	NR
14	Neg/Neg	Pos/Neg	Pos/Neg	Neg/Neg	NR	NR
15	Neg/Neg	Pos/Neg	Pos/Neg	Pos/Neg	NR	NR
16	Neg/Neg	Pos/Neg	Pos/Neg	Pos/Neg	NR	NR
17	Pos/Neg	Pos/Neg	Pos/Neg	Pos/Neg	NR	NR
18	Pos/Neg	Pos/Neg	Pos/Neg	Pos/Neg	NR	NR
19	Neg/Neg	Pos/Neg	Pos/Neg	Pos/Neg	NR	NR
20	NR	NR	NR	NR	NR	NR
21	Pos/Neg	Pos/Neg	Neg/Neg	Pos/Neg	NR	NR
22	Pos/Neg	Pos/Neg	Neg/Neg	Pos/Neg	Negativo	NR
23	NR	NR	NR	NR	NR	NR
24	Neg/Neg	Pos/Neg	Pos/Neg	Pos/Neg	Negativo	NR
25	Neg/Neg	Pos/Neg	Pos/Neg	Pos/Neg	NR	NR
26	NR	NR	NR	NR	NR	NR
27	Neg/Neg	Pos/Neg	Pos/Neg	Pos/Neg	NR	NR
28	NR	NR	NR	NR	NR	NR
29	Neg/Neg	Pos/Neg	Pos/Neg	Pos/Neg	NR	NR
30	Pos/Neg	Pos/Neg	Pos/Neg	Pos/Neg	NR	NR
31	NR	NR	NR	NR	NR	NR

Fonte: Elaborada pela autora, 2019.

Notas: CMV: citomegalovírus; HIV: vírus da imunodeficiência humana; IgG: imunoglobulina G; IgM: imunoglobulina M; NR: não realizado; Pos: positivo; Neg: negativo.

Dos 31 RN incluídos, vinte e sete (87,1%) nasceram com idade gestacional entre 37 e 41 semanas, três (9,7%) entre 28 e 32 semanas, e um (3,2%) com idade gestacional entre 33 e 36 semanas, totalizando 12,9% de nascimentos prematuros. Não houve nascimentos com idade gestacional inferior a 28 semanas. Vinte e dois (71%) eram do sexo feminino e nove (29%) do sexo masculino. Um RN (3,2%) foi classificado como pequeno para a idade gestacional e cinco (16,1%) foram admitidas na UTI neonatal.

Apenas um recém-nascido (3,2%) apresentou microcefalia (nº 22) ao nascer (perímetro cefálico de 28,5 cm), classificada como microcefalia grave. Sua exposição ocorreu no primeiro trimestre da gestação. Este paciente foi submetido à punção lombar no segundo dia de vida. O resultado da celularidade e bioquímica do líquido foram normais e o RT-PCR para Zika vírus foi negativo. O outro feto identificado como microcefálico na

USG obstétrica sofreu abortamento espontâneo. Nenhum RN desenvolveu microcefalia no período pós natal, não foram identificadas outras malformações associadas no grupo de crianças estudadas, bem como não houve óbitos no período neonatal. As características clínico-epidemiológicas dos recém-nascidos incluídos no estudo podem ser encontradas nas tabelas 6 e 7.

Todas as crianças realizaram algum teste de avaliação auditiva durante o período de estudo. Trinta e uma crianças (100%) realizaram o EOA-T. Apenas três crianças (9,7%) realizaram todos os exames de avaliação auditiva, 21 crianças (67,8%), realizaram EOA-T + algum tipo de PEATE.

Na tabela 8 são apresentados os resultados dos testes auditivos realizados para cada criança testada. Dezenove (61,3%) realizaram PEATE-a, 11 (35,5%) realizaram PEATE neuro e 10 (32,2%), realizaram PEATE-FE. Estes dados encontram-se sintetizados na tabela 9. Apenas uma criança (3,2%), apresentou alteração no EOA-T (falha na OE), mas a avaliação auditiva subsequente com PEATE neuro foi normal. Nenhuma criança mostrou alteração no PEATE-a, uma (8,3%) apresentou alteração no PEATE neuro e nenhuma criança que realizou PEATE-FE, evidenciou alteração ao exame.

**Tabela 6-** Características clínico-epidemiológicas dos recém-nascidos com exposição intrauterina ao ZIKV (Continua...)

RN (n=31)	Idade gestacional	Sexo	Peso	PC	Classificação do peso segundo IG	Presença de microcefalia	Presença de outras malformações	Internação em UTI Neonatal
1	32s	M	1620	28.5	AIG	Não	Não	<b>Sim</b>
2	38s+2d	F	2670	34.0	AIG	Não	Não	Não
3	37s	F	2859	33.5	AIG	Não	Não	Não
4	39s	F	3395	35.0	AIG	Não	Não	Não
5	32s+1d	F	1905	30.0	AIG	Não	Não	<b>Sim</b>
6	32s+1d	F	1605	31,5	AIG	Não	Não	<b>Sim</b>
7	41s+5d	M	3540	34.0	AIG	Não	Não	Não
8	40s+4d	F	3550	34.5	AIG	Não	Não	Não
9	40s+4d	F	3570	36.0	AIG	Não	Não	Não
10	41s+1d	M	3850	35.7	AIG	Não	Não	Não
11	40s+3d	F	3750	35.0	AIG	Não	Não	Não
12	39s	M	2995	35.0	AIG	Não	Não	Não
13	39s	F	2870	35.0	AIG	Não	Não	Não
14	40s	F	3535	34.5	AIG	Não	Não	Não
15	38s	M	2160	31.7	PIG	Não	Não	Não
16	39s+5d	F	3490	34.0	AIG	Não	Não	Não
17	38s+4d	M	2785	34.0	AIG	Não	Não	Não
18	38s+5d	F	3080	33.0	AIG	Não	Não	Não
19	40s+3d	F	3340	33.5	AIG	Não	Não	<b>Sim</b>
20	38s+4d	F	3055	34.0	AIG	Não	Não	Não
21	39s+5d	F	4130	36.0	GIG	Não	Não	Não
22	39s+3d	F	2690	28.5	AIG	<b>Sim</b>	Não	Não
23	38s+4d	F	3355	33.5	AIG	Não	Não	Não

RN (n=31)	Idade gestacional	Sexo	Peso	PC	Classificação do peso segundo IG	Presença de microcefalia	Presença de outras malformações	Internação em UTI Neonatal
24	36s+3d	F	2990	33.0	AIG	Não	Não	Não
25	38s+2d	F	3220	35.0	AIG	Não	Não	Não
26	39s+2d	F	3205	32.0	AIG	Não	Não	Não
27	37s+6d	M	3200	36.0	AIG	Não	Não	Não
28	38s+2d	F	3935	36.0	GIG	Não	Não	Não
29	40s+5d	F	3315	33.0	AIG	Não	Não	<b>Sim</b>
30	41s	M	2765	33.0	AIG	Não	Não	Não
31	40s+1d	M	3975	36.0	AIG	Não	Não	Não

Fonte: Elaborada pela autora, 2019.

Notas: RN: recém-nascido; PC: perímetro cefálico; IG: idade gestacional; UTI: unidade de terapia intensiva; s: semanas; d: dias; F: feminino; M: masculino; AIG: adequado para a idade gestacional; PIG: pequeno para a idade gestacional; GIG: grande para a idade gestacional.

**Tabela 7-** Características clínico-epidemiológicas dos recém-nascidos com exposição intrauterina ao ZIKV (n=31).

<b>Idade gestacional ao nascimento [n (%)]</b>	
<28 semanas	0 (0%)
28-32 semanas	3 (9,7%)
33-36 semanas	1 (3,2%)
37-41 semanas	27 (87,1%)
> 42 semanas	0 (0,0%)
<b>Sexo [n (%)]</b>	
Feminino	22 (71%)
Masculino	9 (29%)
<b>Peso ao nascer [n (%)]</b>	
< 1000g	0 (0%)
1000-1500g	0 (0%)
1500-2000g	3 (9,7%)
2000-2500g	1 (3,2%)
2500-3000g	8 (25,8%)
> 3000g	19 (61,3%)
<b>Classificação do peso segundo IG [n (%)]</b>	
PIG	1 (3,2%)
AIG	28 (90,3%)
GIG	2 (6,5%)
<b>Classificação segundo perímetro cefálico [n (%)]</b>	
Normocefalia	30 (96,8%)
Microcefalia	1 (3,2%)
<b>Presença de outras malformações [n (%)]</b>	0 (0%)
<b>Admissão em UTI Neonatal [n (%)]</b>	5 (16,1%)
<b>Óbito no período neonatal [n (%)]</b>	0 (0%)

Fonte: Elaborada pela autora, 2019.

Notas: ZIKV: Zika vírus; IG: idade gestacional.

**Tabela 8-** Resultados dos testes auditivos realizados nas crianças com exposição intrauterina ao ZIKV (Continua...)

Pacientes (n=31)	Data de nascimento	Exame auditivo (data do exame)			
		EOA-T	PEATE-a	PEATE neuro	PEATE-FE
1	09/03/16	Passou AO (12/05/16)	NR	Atraso de latências absolutas OE; Normal OD (19/02/18)	NR
2	19/04/16	Passou AO (19/04/16)	NR	Normal AO (22/01/18)	Normal AO (22/01/18)
3	26/04/16	Passou AO (26/04/16)	NR	Normal AO (05/03/18)	Normal AO (05/03/18)
4	05/05/16	Passou AO (11/05/16)	NC	Normal AO (26/02/18)	Normal AO (26/02/18)
5	06/05/16	Passou AO (25/05/16)	Normal AO (07/06/17)	NR	NR
6	06/05/16	Passou AO (25/05/16)	Normal AO (07/06/17)	NR	NR
7	26/05/16	Passou AO (27/05/16)	Normal AO (17/06/16)	NR	NR
8	16/05/16	Passou AO (17/05/16)	Normal AO (28/12/16)	NR	NR
9	17/06/16	Passou AO (24/08/16)	Normal OE e NC OD (23/11/16)	Normal AO (05/03/18)	Normal AO (05/03/18)
10	30/05/16	Passou AO (30/05/16)	Normal OE e NC OD (22/06/16)	NR	NR
11	20/10/16	Passou AO (21/10/16)	NR	NR	NR
12	05/02/16	Passou AO (11/02/16)	Normal AO (28/06/16)	NR	NR
13	23/02/16	Passou AO (23/02/16)	NR	Normal AO (18/12/17)	Normal AO (18/12/17)
14	30/07/16	Passou AO (30/07/16)	NC	NR	NR
15	14/07/16	Passou AO (15/07/16)	NC	Normal AO (13/11/17)	Normal AO (13/11/17)
16	17/07/16	Passou AO (19/07/16)	Normal AO (23/12/16)	NR	NR
17	25/06/16	Passou AO (25/06/16)	Normal AO (24/08/16)	NR	NR
18	23/06/16	Passou AO (23/06/16)	Normal AO (24/08/16)	NR	NR
19	29/06/16	Passou AO (30/06/16)	NR	Normal AO (26/02/18)	Normal AO (26/02/18)
20	31/07/16	Passou AO (31/07/16)	Normal AO (20/10/16)	NR	NR
21	04/09/16	Passou AO (27/09/16)	Normal OD e NC OE (04/01/17)	NR	NR
22	08/09/16	Passou AO (08/09/16)	Normal AO (23/12/16)	Normal AO (11/12/17)	Normal AO (11/12/17)
23	20/02/16	Passou AO (22/02/16)	NR	NR	NR
24	05/10/16	Passou AO (07/10/16)	NR	Normal AO (13/11/17)	Normal AO (13/11/17)
25	17/10/16	Passou AO (17/10/16)	Normal AO (04/01/17)	Normal AO (06/11/17)	Normal AO (06/11/17)

Pacientes (n=31)	Data de nascimento	Exame auditivo (data do exame)			
		EOA-T	PEATE-a	PEATE neuro	PEATE-FE
26	12/04/16	Passou AO (13/04/16)	NC	NR	NR
27	07/01/17	Falhou OE (10/01/17)	Normal OE e NC OD (18/01/17)	Normal AO (04/01/2018)	NR
28*	25/04/16	Passou AO (16/05/16)	NR	NR	NR
29*	02/05/16	Passou AO (13/05/16)	NR	NR	NR
30*	27/05/16	Passou AO (30/05/16)	NR	NR	NR
31*	07/06/16	Passou AO (07/06/16)	NR	NR	NR

Fonte: Elaborada pela autora, 2019.

Notas: EOA-T: emissões otoacústicas transientes; PEATE-a: Potenciais evocados auditivos de tronco encefálico por click automatizado; PEATE neuro: Potenciais evocados auditivos de tronco encefálico por click para neurodiagnóstico; PEATE-FE: Potenciais evocados auditivos de tronco encefálico por frequência específica; AO: ambas as orelhas; OD: orelha direita; OE: orelha esquerda; NC: não confiável; NR: não realizada.

\*Perdas de seguimento ambulatorial

**Tabela 9** - Distribuição das crianças expostas ao ZIKV na gestação de acordo com os exames de avaliação auditiva e número de crianças que apresentaram alteração.

AVALIAÇÃO AUDITIVA		
Exame realizado	n (%) de crianças submetidas	n (%) de crianças que apresentaram alteração
EOA-T	31 (100%)	1 (3,2%)
PEATE-a	19 (61,3%)*	0 (00,0)
PEATE neuro	12 (38,7%)	1 (8,3%)
PEATE-FE	10 (32,2%)	0 (00,0)

Fonte: Elaborada pela autora, 2019.

Notas: ZIKV: Zika vírus; EOA-T: emissões otoacústicas transientes; PEATE-a: Potenciais evocados auditivos de tronco encefálico por click automatizado; PEATE neuro: Potenciais evocados auditivos de tronco encefálico por click para neurodiagnóstico; PEATE-FE: Potenciais evocados auditivos de tronco encefálico por frequência específica. \*Destas, 4 crianças tiveram resultados não confiáveis em ambas as orelhas e 4 em uma das orelhas.

Quanto à avaliação oftalmológica, trinta crianças (96,8%) realizaram exames de mapeamento de retina na primeira semana de vida. Por se tratar de doença recentemente descrita como causa congênita de comprometimento ocular, foram realizadas avaliações seriadas na coorte de crianças acompanhadas. Na tabela 10 são apresentados os resultados dos mapeamentos de retina realizados. Três crianças (10%) apresentaram alguma alteração no primeiro exame de fundo de olho, sendo que 2 delas mantiveram a alteração encontrada nos exames subsequentes, e a outra, teve o exame normalizado na terceira e última avaliação. Estes dados encontram-se sintetizados na tabela 11.

O estudo neurorradiológico foi realizado na maioria absoluta das crianças. Das 31 crianças incluídas, 28 (90,3%) tiveram algum exame de neuroimagem: ultrassonografia

transfontanela, tomografia de crânio e/ou ressonância magnética de crânio. A tabela 12 mostra o resultado dos exames radiológicos destes pacientes.

**Tabela 10** - Resultados dos mapeamentos de retina realizados nas crianças expostas ao ZIKV durante a gestação.

Pacientes (n=31)	MAPEAMENTO DE RETINA		
	1º exame	2º exame	3º exame
1	Normal	Normal	Normal
2	Normal	Normal	Normal
3	Normal	Normal	Normal
4	Normal	NR	NR
5	Normal	Normal	Normal
6	Normal	Normal	Normal
7	Normal	Normal	NR
8	Normal	Normal	Normal
9	Normal	Normal	Normal
10	Normal	NR	NR
11	Normal	Normal	Normal
12	Aumento de escavação no nervo óptico AO	Aumento de escavação no nervo óptico AO	Aumento de escavação no nervo óptico AO
13	Normal	Normal	NR
14	Normal	Normal	NR
15	Normal	Normal	Normal
16	Normal	NR	NR
17	Normal	Normal	NR
18	Normal	NR	Normal
19	Nervo óptico pequeno e simétrico em AO	Nervo óptico pequeno e simétrico em AO	Nervo óptico pequeno e simétrico em AO
20	Normal	Normal	Normal
21	Normal	Normal	NR
22	Normal	Normal	Normal
23	Normal	NR	NR
24	Normal	Normal	Normal
25	OD normal e OE nervo óptico ovalado; hiperpigmentação peridiscal	Hemorragia retiniana OE	Normal
26	Normal	NR	NR
27	Normal	Normal	Normal
28*	NR	NR	NR
29*	Normal	NR	NR
30*	Normal	NR	NR
31*	Normal	NR	NR

Fonte: Elaborada pela autora, 2019.

Notas: ZIKV: Zika vírus; NR: não realizado; AO: ambos os olhos; OD: olho direito; OE: olho esquerdo

\*Perdas no seguimento ambulatorial



**Tabela 11** - Distribuição das crianças expostas ao ZIKV na gestação de acordo com os exames de avaliação oftalmológica e número de crianças que apresentaram alteração.

**AVALIAÇÃO OFTALMOLÓGICA**

<b>Exame realizado</b>	<b>n (%) de crianças submetidas</b>	<b>n (%) de crianças que apresentaram alteração</b>
Teste do reflexo vermelho	31 (100%)	0 (00,0)
Mapeamento de retina (uma ou mais avaliações)	30 (96,8%)	3 (10%)

Fonte: Elaborada pela autora, 2019.

Notas: ZIKV: Zika vírus

Vinte e sete (87%) crianças realizaram USGTF ainda durante a internação na maternidade, 26 (96,3%) tiveram resultado normal e em uma (3,7%) apresentou resultado alterado, porém não foi possível realizar o exame de forma satisfatória por se tratar de RN microcefálico, com fontanela anterior muito reduzida, prejudicando a avaliação técnica. Vinte e cinco crianças (80,6%) realizaram ressonância magnética de encéfalo, sendo que algumas também realizam tomografia computadorizada quando julgado necessário pelo radiologista, a fim de complementar o exame. Sete crianças (28%) evidenciaram alguma alteração na imagem. Os resultados dos exames radiológicos realizados para cada criança, são demonstrados na Tabela 12.

Das 31 crianças incluídas no estudo, 27 (87,1%) foram acompanhadas no ambulatório de seguimento durante todo o período. Na avaliação realizada pelo neuropediatra, vinte e duas (81,5%), tiveram a aplicação do Teste de Neurodesenvolvimento de Gesell entre a idade de 12 a 27 meses de vida. A tabela 13 mostra as alterações encontradas no neurodesenvolvimento destes pacientes, para todas as categoria de análise. Para cada paciente, apresenta-se a descrição da idade cronológica (ou gestacional idade corrigida para o caso dos prematuros), seguida da avaliação comportamental para cada categoria de análise com a respectiva idade estimada do neurodesenvolvimento encontrado em cada avaliação. Em negrito, os exames que encontravam-se alterados.

**Tabela 12** - Resultados dos exames radiológicos dos recém-nascidos incluídos no estudo.

RN(n=31)	USGTF	Ressonância Magnética de Crânio e/ou Tomografia Computadorizada de Crânio
1	Normal	Normal
2	Normal	Normal
3	Normal	Pequeno aumento do espaço subaracnóide anterior, compatível com a idade
4	NR	Normal
5	Normal	Normal
6	Normal	Normal
7	Normal	Normal
8	Normal	NR
9	Normal	Calcificações subcorticais nos lobos parietais e predominantemente nos lobos frontais, dispostas de forma alongada, com aspecto em faixa, acompanhando os giros corticais, notando-se aparente retração cortical e discreta redução do volume de alguns desses giros.
10	Normal	Questionável redução da espessura do trato genículo-calcarino direito, cistos no plexo coroide à direita, os dois maiores medindo 1,1 x 0,8 cm, e 0,5 x 0,3 cm.
11	Normal	NR
12	Normal	Normal
13	Normal	Substância branca encontra-se em processo de mielinização, notando-se áreas triangulares de hipersinal junto aos átrios ventriculares, nas zonas de mielinização terminal, mais evidentes do que o habitual.
14	Normal	Normal
15	Normal	Normal
16	Normal	Normal
17	Normal	Leve ampliação do espaço liquórico periencefálico frontal. Leve aumento do espaço liquórico frontal. Ventriculos laterais levemente ectasiados, um pouco mais evidentes nos prolongamentos frontais.
18	Normal	Normal
19	Normal	Calcificação linear no putamen à direita, observada na TC, não identificada no estudo do encéfalo por RNM no mesmo dia. Discretos espaços perivasculares proeminentes nas regiões peritrigonais.
20	Normal	Possíveis calcificações em lobos frontais, atraso na operculação, aumento de líquido periencefálico.
21	Normal	Normal
22	Dificuldade técnica em realizar o exame, FA reduzida. Calcificações em ambos os hemisférios cerebrais, Aumento dos ventrículos laterais.	Microcefalia. Importante hipodesenvolvimento dos lobos cerebrais, sobretudo dos lobos frontais, com oligogiria acentuada. Inúmeras calcificações comprometendo ambos os hemisférios cerebrais, mais proeminentes nos lobos frontais, onde assumem disposição linear comprometendo predominantemente a região subcortical. Corpo caloso extremamente afilado. Ventriculos laterais alargados, sobretudo nos prolongamentos posteriores (colpocefalia).
23	NR	NR
24	Normal	Normal
25	Normal	Normal
26	Normal	Normal
27	Normal	Normal
28*	NR	NR
29*	Normal	NR
30*	Normal	Normal
31*	NR	NR

Fonte: Elaborada pela autora, 2019.

Notas: USGT: ultrassonografia transfontanela; NR: não realizado; FA: fontanela anterior; TC: tomografia de crânio; RM: ressonância magnética.

\* Perdas no seguimento ambulatorial

**Tabela 13-** Alterações encontradas no neurodesenvolvimento das crianças incluídas no estudo, descrevendo-se a idade cronológica e a idade compatível com o seu neurodesenvolvimento.

Pacientes (n=31)	TESTE DE NEURODESENVOLVIMENTO DE GESELL					
	Idade em meses	Comportamento adaptativo	Comportamento motor grosseiro	Comportamento motor fino	Comportamento de linguagem	Comportamento pessoal-social
1	26	<b>21-24 meses</b>	24 meses	<b>21-24 meses</b>	<b>21-24 meses</b>	24 meses
2	21	21-24 meses	24 meses	24 meses	21 meses	21-24 meses
3	24	24 meses	24 meses	24 meses	24 meses	24 meses
4	24	<b>18-21 meses</b>	<b>18-21 meses</b>	21-24 meses	<b>21 meses</b>	21 meses
5	24	24 meses	24 meses	24 meses	<b>21 meses</b>	24 meses
6	24	24 meses	24 meses	24 meses	<b>21 meses</b>	24 meses
7	23	<b>18 meses</b>	24 meses	<b>21 meses</b>	<b>18-21 meses</b>	<b>18-21 meses</b>
8	27	24-30 meses	24-30 meses	24-30 meses	24-30 meses	24-30 meses
9	23	24 meses	24 meses	24 meses	24 meses	24 meses
10§	Não avaliado					
11	18	21 meses	21-24 meses	21-24 meses	21-24 meses	21-24 meses
12	24	21-24 meses	<b>21 meses</b>	21 meses	21-24 meses	21-24 meses
13	24	24 meses	24 meses	24 meses	24 meses	24 meses
14§	Não avaliado					
15	21	21 meses	21 meses	21 meses	21 meses	21 meses
16	20	24 meses	24 meses	24 meses	24 meses	24 meses
17	25	24 meses	24 meses	24 meses	<b>15-18 meses</b>	24 meses
18	18	18 meses	18 meses	18 meses	18 meses	18 meses
19	18	21 meses	21 meses	21 meses	21 meses	21 meses
20	24	24 meses	24 meses	24 meses	24 meses	24 meses
21	20	21 meses	21 meses	21 meses	21 meses	21 meses
22#	18	<b>2 meses</b>	<b>2 meses</b>	<b>2 meses</b>	<b>2 meses</b>	<b>2 meses</b>
23§	Não avaliado					
24§	Não avaliado					
25	18	18 meses	18 meses	18 meses	18 meses	18 meses
26	Não avaliado					
27	12	12 meses	12 meses	12 meses	12 meses	12 meses
28*	Não avaliado					
29*	Não avaliado					
30*	Não avaliado					
31*	Não avaliado					

Fonte: Elaborada pela autora, 2019.

Notas: A tabela mostra o resultado do teste de neurodesenvolvimento de Gesell, aplicado por neurologista pediátrico, entre 12 e 27 meses;

#Paciente com microcefalia \*Perdas no seguimento ambulatorial geral. §Perdas no seguimento neurológico.

A tabela 14 mostra separadamente os achados do exame neurológico nos 22 pacientes que foram avaliados com idade entre 18 e 27 meses. Dez crianças (45,4%) apresentaram alguma alteração ao exame. A alteração mais frequente foi o atraso na linguagem, que ocorreu em 31,8% dos casos, suspeita de déficit intelectual em 9%, hiperreflexia em 9%. Todos os outros achados, marcha com hemiparesia, aumento de tônus em um dimídio, postura assimétrica, alteração comportamental com suspeita de TEA, microcefalia, aumento global do tônus, eversão interna dos pés durante a marcha, clônus, opistótono, epilepsia, polegares inclusos, distúrbio do sono e irritabilidade em 4,5% dos casos cada. Os achados mais graves foram encontrados no paciente microcefálico.

**Tabela 14** - Alterações encontradas no exame neurológico entre 18 e 27 meses de idade.

Pacientes (n=31)	Alterações Neurológicas	Reflexos Profundos	Alterações de Tônus	Sinais de Ataxia	Discinesia	Postura
1	Déficit intelectual suspeito, atraso na linguagem	Normais	Ausente	Ausente	Ausente	Normal
2	Ausente	Normais	Ausente	Ausente	Ausente	Normal
3	Ausente	Normais	Ausente	Ausente	Ausente	Normal
4	Atraso na linguagem	Normais	Ausente	Ausente	Ausente	Normal
5	Atraso na linguagem	Normais	Ausente	Ausente	Ausente	Normal
6	Atraso na linguagem	Normais	Ausente	Ausente	Ausente	Normal
7	Déficit intelectual suspeito, atraso na linguagem	Normais	Ausente	Ausente	Ausente	Normal
8	Ausente	Normais	Ausente	Ausente	Ausente	Normal
9	Marcha com hemiparesia esquerda	Hiperreflexia MIE	Aumento de tônus em MIE	Ausente	Ausente	Assimétrica
10	Não Avaliado					
11	Ausente	Normais	Ausente	Ausente	Ausente	Normal
12	Ausente	Normais	Ausente	Ausente	Ausente	Normal
13	Eversão interna dos pés durante a marcha	Normais	Ausente	Ausente	Ausente	Normal
14	Não Avaliado					
15	Ausente	Normais	Ausente	Ausente	Ausente	Normal
16	Ausente	Normais	Ausente	Ausente	Ausente	Normal
17	Atraso na linguagem	Normais	Ausente	Ausente	Ausente	Normal
18	Alteração comportamental, TEA suspeito	Normais	Ausente	Ausente	Ausente	Normal
19	Ausente	Normais	Ausente	Ausente	Ausente	Normal
20	Ausente	Normais	Ausente	Ausente	Ausente	Normal
21	Ausente	Normais	Ausente	Ausente	Ausente	Normal
22	Microcefalia, epilepsia, hemiparesia dupla, atraso na linguagem, distúrbio do sono, irritabilidade	Hiperreflexia	Aumento global do Tonus	Ausente	Clônus	Opistótono e polegares inclusos
23	Não avaliado					
24	Não avaliado					
25	Ausente	Normais	Ausente	Ausente	Ausente	Normal
26	Não avaliado					
27	Ausente	Normais	Ausente	Ausente	Ausente	Normal
28	Não avaliado					
29	Não avaliado					
30	Não avaliado					
31	Não avaliado					

Fonte: Elaborada pela autora, 2019

Notas: MIE: membro inferior esquerdo; TEA: transtorno de espectro autismo

A tabela 15, mostra de forma unificada, a avaliação radiológica e neurológica dos pacientes que permaneceram no ambulatório de seguimento da ME-UFRJ até o período final do estudo (27 crianças). Destas, 26 (96,3%), foram submetidas a algum exame de neuroimagem e sete (26,9%), apresentaram alguma alteração. A ultrassonografia transfontanela revelou alteração em apenas uma criança (4%), das 25 submetidas ao

exame, enquanto sete (29,1%) das 24 crianças que foram submetidas à realização de TC e/ou RNM magnética de crânio, tiveram exames alterados. Das 22 crianças (81,5%) que foram submetidas a avaliação neurológica, 11 (50%), apresentaram qualquer alteração, podendo ser alteração na imagem cerebral, alteração ao exame neurológico, ou alteração no Teste de Neurodesenvolvimento de Gesell. Ainda na tabela 15 é possível identificar separadamente alterações do comportamento adaptativo, motor grosseiro, motor delicado, comportamento de linguagem e finalmente o comportamento pessoal-social através do Teste de Neurodesenvolvimento de Gesell, dos 22 pacientes avaliados por neuropediatra na faixa etária entre 12 e 27 meses de vida. Oito pacientes (36,4%) apresentaram algum atraso do neurodesenvolvimento. Quatro pacientes (50%) demonstraram alteração em apenas uma área de análise, e os outros quatro (50%) em duas ou mais áreas analisadas.

**Tabela 15-** Avaliação radiológica e neurológica dos pacientes que seguiram no estudo.

<b>Número total de crianças que seguiram no ambulatório, n = 27 (87%)</b>		
<b>Exame de neuroimagem realizado</b>	<b>n (%) de crianças submetidas</b>	<b>n (%) de crianças que apresentaram alteração</b>
USGTF, TC ou RM de encéfalo	26 (96,3%)	7 (26,9%)
USGTF	25 (92,6%)	1 (4%)
TC/e ou RM de crânio	24 (88,9%)	7 (29,1%)
<b>Crianças submetidas a avaliação neurológica</b>	22 (81,5%)	11* (50%)
<b>Teste de Neurodesenvolvimento de Gesell</b>	22 (81,5%)	8 (36,4%)
Alteração de comportamento adaptativo	22 (81,5%)	4 (18,2%)
Alteração de comportamento motor grosseiro	22 (81,5%)	3 (13,6%)
Alteração de comportamento motor fino	22 (81,5%)	3 (13,6%)
Alteração de comportamento de linguagem	22 (81,5%)	7 (31,8%)
Alteração de comportamento pessoal-social	22 (81,5%)	2 (9%)
Alteração comportamental de apenas 1 área	22 (81,5%)	4 (50%)
Alteração comportamental de 2 ou mais áreas	22 (81,5%)	4 (50%)

Fonte: Elaborada pela autora, 2019.

Notas: USGTF: ultrassonografia transfontanela; TC: tomografia computadorizada; RM: ressonância magnética.

\*Crianças que apresentaram qualquer alteração neurológica, podendo ser alteração na imagem cerebral, no Teste de Neurodesenvolvimento de Gesell ou ao exame físico.

## 5 DISCUSSÃO

Este estudo demonstrou que crianças com exposição intrauterina ao vírus Zika que não apresentavam microcefalia ao nascer, não desenvolveram comprometimento oftalmológico e auditivo significativos, entretanto, foi observado no seguimento ambulatorial dessas crianças, que 50% delas apresentaram alguma alteração na imagem cerebral, no exame neurológico e/ou no neurodesenvolvimento. O atraso global no neurodesenvolvimento do único paciente microcefálico foi considerado grave, e os achados nos demais pacientes foram considerados leves em sua maioria absoluta.

O estudo demonstrou ainda a importância do seguimento das crianças com exposição intrauterina ao vírus Zika que não apresentavam microcefalia, visto que foi possível identificar alterações precocemente neste grupo de crianças, de forma a direcionar para o tratamento especializado. O estudo demonstra a importância da identificação da exposição intrauterina, e a necessidade de acompanhamento independentemente da presença de microcefalia.

### 5.1 Aspectos epidemiológicos e clínicos em geral

Neste estudo, um total de 116 gestantes (4%) apresentaram critérios clínico-epidemiológicos de infecção suspeita para ZIKV. Destas, apenas 33 (28,4%) tiveram comprovação laboratorial de infecção pelo ZIKV durante a gestação (31 através de positividade do teste da RT-PCR e 2 através de sorologia IgM positiva). Essas gestantes eram residentes no município do Rio de Janeiro, atendidas no serviço público, em sua maioria branca e tendo como grau de escolaridade predominante o ensino médio. Campos e colaboradores (2015) em estudo realizado na Bahia no início da epidemia, investigaram um grupo de pacientes com presumida infecção viral aguda por arbovírus, em que todos foram testados para Dengue, Febre do Mayaro, Febre do Nilo Ocidental, Chikungunya e Zika. O estudo mostrou resultado semelhante ao nosso, encontrando 29,2% de infecção pelo ZIKV, confirmadas por positividade do teste da RT-PCR.

Sabendo-se que a manifestação clínica de infecção aguda pelo ZIKV é inespecífica, a confirmação diagnóstica depende de testes de ácidos nucleicos (RT-PCR), que precisam ser realizados em uma janela de tempo curta (de 7 a 14 dias do início do quadro), uma vez que o RNA do vírus está presente apenas transitoriamente nos fluidos corporais, no período de viremia aguda (ADEBANJO, 2017), ou de testes sorológicos, que podem ser mais

tardios, mas apresentam confusão diagnóstica com outras arboviroses por flavivírus. O nosso estudo incluiu apenas gestantes com infecção confirmada laboratorialmente por RT-PCR (diagnóstico incontestável) ou pela presença de IgM positiva para ZIKV na ausência de positividade para DENV. Contudo, acreditamos que a infecção pelo ZIKV durante a epidemia possa ter ocorrido em número maior de gestantes, haja vista relatos de curso assintomático em cerca de 80% dos casos (WEAVER; COSTA; GARCIA-BLANCO, 2016) além do que muitas gestantes relatavam sintomas fora do período de janela favorável para o diagnóstico molecular (RT-PCR).

Transmissão materno-fetal do ZIKV pode ocorrer em todos os trimestres da gestação, sintomática ou assintomática. Na nossa coorte de gestantes encontramos a infecção distribuída de maneira uniforme nos três trimestres da gestação, com leve predomínio no segundo trimestre, período em que 42% das gestantes relataram o início dos sintomas. Estudos vem demonstrando que a infecção pelo Zika vírus em qualquer período da gestação pode levar à consequências adversas no feto ou RN, porém sugerem maior gravidade quando a infecção ocorre no primeiro trimestre da gestação. De fato, dentre os nascidos vivos no presente estudo, apenas uma criança (3,2%) apresentou sequelas neurológicas consideradas graves, e cuja mãe foi infectada no primeiro trimestre de gestação.

Vianna e Lovero (2019) em estudo realizado na cidade de Niterói, no Rio de Janeiro, mostrou que em 68% das crianças classificadas com síndrome da Zika congênita, o exantema materno ocorreu no primeiro trimestre, sugerindo a associação entre infecção materna precoce, e pior prognóstico no RN. O mesmo pode ser observado no estudo realizado em territórios franceses do continente americano, em que os autores descreveram que defeitos neurológicos e oculares eram mais comuns quando a infecção pelo ZIKV ocorria durante o primeiro trimestre da gestação (HOEN *et al*, 2018). Dados em estudo desenvolvido nos EUA igualmente sugerem que o risco de defeitos congênitos é maior quando a infecção ocorre no início da gravidez (SHAPIRO-MENDOZA *et al.*, 2017), mostrando a importância da monitorização do binômio gestante-neonato, a fim de determinar o impacto da infecção e possíveis complicações associadas ao vírus Zika.

O principal sinal/sintoma responsável pela inclusão das gestantes neste estudo foi o exantema, que ocorreu em 93,9% das gestantes incluídas. Chibueze e colaboradores (2017) em estudo de revisão sistemática sobre infecção pelo vírus Zika na gravidez, mostraram que o exantema é o sintoma mais comum de infecção por ZIKV, em 15 dos 18 trabalhos selecionados.

No presente estudo, três gestantes (9,1%) evoluíram com perda fetal, sendo 2 abortos (6,1%), um no primeiro e o outro no terceiro trimestre, e um natimorto (3%) com 25 semanas de gestação. Uma das gestantes apresentou infecção pelo ZIKV e CHIKV e embora não se possa concluir de modo categórico que a infecção congênita tenha sido a responsável pelo óbito fetal, a detecção de CHIKV na placenta e ZIKV no rim fetal, sugere que ambos possam ter contribuído para esse desfecho desfavorável (PRATA-BARBOSA *et al.*, 2018). Um estudo de coorte realizado no Rio de Janeiro, que acompanhou 127 mulheres comprovadamente infectadas pelo ZIKV, mostrou número de perda fetal semelhante, em que 9 gestantes tiveram perda fetal (7,1%), sendo 5 abortos (3,9%) no primeiro trimestre, duas perdas (1,6%) no segundo trimestre e duas (1,6%) no terceiro trimestre, sem entretanto mostrar diferença significativa na taxa de perda fetal entre as mães positivas e negativas para ZIKV (7,2% x 6,6%, respectivamente;  $p = 1,0$ ) (BRASIL *et al.*, 2016).

Restrição do crescimento intrauterino, representado por peso fetal inferior ao percentil 10 nas curvas padrão, tem sido relatado em cerca de 9 a 18% das gestações que reportam infecção congênita pelo Zika vírus (BRASIL *et al.*, 2016; WALKER; MERRIAM; OHUMA, 2018). Entretanto, em nossa amostra, bebês pequenos para a idade gestacional, como consequência potencial de restrição do crescimento fetal ou por alterações de perfusão placentária, constituíram apenas 3,2% dos recém-nascidos expostos. Essa diferença talvez possa se dever ao fato da presente amostra ter sido representada em sua grande maioria, por crianças sem acometimento neurológico severo.

Uso de tabaco, álcool ou drogas pelas gestantes não pode ser associado a qualquer desfecho desfavorável nos nascidos vivos deste estudo. Apenas uma mãe relatou tabagismo, e seu recém-nascido não apresentou qualquer anormalidade ao nascimento ou no seguimento ambulatorial. Três mulheres relataram uso de álcool na gestação. A primeira delas, paciente HIV positiva, iniciou acompanhamento no ambulatório da ME-UFRJ, porém foi considerado perda no seguimento neurológico, visto que a mãe optou por acompanhar o RN em outra unidade de saúde, onde fazia acompanhamento da infecção pelo HIV. A segunda gestante, o filho não apresentou alterações neurológicas ou radiológicas até a data do término do estudo e a terceira gestante evoluiu com óbito fetal no terceiro trimestre da gestação. De forma semelhante, não houve relato do uso de drogas ilícitas por parte das gestantes incluídas no estudo.

A investigação de coinfeção do ZIKV com outras arboviroses e agentes do grupo TORCHS parece ser uma preocupação em grande parte dos estudos, uma vez que se faz necessária a identificação do agente causador das possíveis alterações encontradas no feto



e/ou recém-nascido. No presente estudo, é possível afirmar que as alterações encontradas no follow-up das crianças não foram associadas à infecções por agentes do grupo TORCHS, uma vez que não foram confirmadas nos recém-nascidos, no entanto, a coinfeção pelo CHIKV parece ter sido fator determinante para abortamento em uma das gestantes acompanhadas neste estudo, como já descrito previamente (PRATA-BARBOSA *et al.*, 2018).

O grupo de crianças incluídas neste estudo e acompanhadas no ambulatório de seguimento foi predominante de recém-nascidos a termo, em sua maioria do sexo feminino, e com peso adequado para a idade gestacional. Cerca de 13% foram prematuros, e 16,1% necessitaram de cuidados intensivos ao nascer, sendo encaminhados à unidade de terapia intensiva neonatal. Não é possível atribuir as internações na UTI neonatal à exposição intrauterina ao ZIKV, uma vez que em três casos havia causa conhecida para a interrupção da gestação (doença hipertensiva específica da gestação e gemelaridade) e nos dois casos restantes, tratavam-se recém-nascidos a termo, que apresentaram desconforto respiratório ao nascimento, com pronta melhora clínica. O único paciente com diagnóstico de Síndrome de Zika congênita associada à microcefalia, não necessitou de suporte intensivo neonatal. A literatura ainda não descreve se há aumento do risco de internação em UTI neonatal em crianças com infecção pelo ZIKV em comparação às não infectadas. A mesma frequência de prematuridade foi observada no estudo de Nielsen-Saines e colaboradores (2019) que descreveram 13% de prematuros entre os 223 nascidos vivos de mães infectadas pelo ZIKV, dos quais 4,6% eram pequenos para a idade gestacional. Entretanto, o estudo de Nielsen-Saines *et al.*, (2019) também foi realizado em uma maternidade de risco, fato que poderia explicar semelhante frequência de prematuridade.

Em nossa casuística não houve ocorrência de óbitos durante o período neonatal ou durante o período de seguimento ambulatorial. Em relação à avaliação global, 8,3% das crianças acompanhadas apresentaram alguma alteração auditiva, 10% alterações oftalmológicas, 26,9% alguma alteração de neuroimagem e 36,4% alguma alteração no neurodesenvolvimento. Entretanto, apenas acriança com microcefalia apresentou alterações consideradas graves.

## **5.2 Microcefalia**

A microcefalia foi infrequente em nossa casuística, estando presente em apenas um dos 31 nascidos vivos (3,2%). Foi classificada como microcefalia grave e o perímetro

cefálico desta criança, manteve-se abaixo de três desvios-padrão (DP), ao longo dos dois primeiros anos de vida. Microcefalia também foi identificada em um dos fetos ao exame ultrassonográfico materno, mas este evoluiu para óbito no terceiro trimestre de gestação. Em que pese a importância e o impacto da microcefalia, estudos tem demonstrado que a ausência de microcefalia não afasta a possibilidade de comprometimento neurológico e de outros sistemas. França e colaboradores, em estudo de série de casos de 1.501 recém-nascidos, classificaram casos suspeitos de Zika congênita em cinco categorias com base em neuroimagem e resultados laboratoriais para Zika vírus. Identificaram muitos casos classificados como definitivos e prováveis, em que o perímetro cefálico estava dentro da normalidade, demonstrando a necessidade de mais estudos para se entender melhor o espectro da doença congênita (FRANÇA *et al.*, 2016). Revisão sistemática e metanálise em amostra de 2.941 mulheres infectadas, estimou a prevalência de 2,3% de microcefalia entre todas as gestações e 2,7% quando considerado apenas os nascidos vivos (COELHO; CROVELLA, 2017) valor muito aproximado do observado em nosso estudo. O mesmo pode ser observado no trabalho de Brasil e colaboradores (2016), que identificaram microcefalia ao nascimento em 3,4% das gestantes infectadas, contudo metade delas em recém-nascidos pequenos para a idade gestacional e com microcefalia proporcional, isto é, o tamanho da cabeça pequeno, porém proporcional ao peso e comprimento do RN o que pode sugerir que nestes casos a microcefalia possa não ter sido causada por infecção congênita pelo ZIKV. Em estudo de coorte de 182 crianças nascidas de gestantes com infecção confirmada por teste RT-PCR para ZIKV, não encontraram microcefalia na amostra estudada (MOREIRA; NIELSEN-SAINES; BRASIL, 2018). Em contrapartida, Silva e colaboradores (2016) em estudo para avaliar crescimento e neurodesenvolvimento em pacientes com provável infecção congênita pelo ZIKV, encontraram uma frequência elevada de microcefalia (86,7%). Este achado provavelmente deve-se ao menor rigor quanto a inclusão dos pacientes no estudo, uma vez que foram classificados de acordo com critérios clínicos e radiológicos, na ausência de comprovação laboratorial materna.

Nenhuma das crianças do presente estudo desenvolveu microcefalia após o nascimento. Todas as de crianças normocefálicas apresentaram crescimento do perímetro cefálico dentro da normalidade ao longo de todo o período de acompanhamento no ambulatório de seguimento. Achados distintos foram observados em 2016 no Ceará por Linden *et al.*, (2016) que em estudo retrospectivo de 13 crianças com perímetro cefálico normal ao nascimento, observaram desaceleração do crescimento da cabeça aos 5 meses de idade e 11 delas foram classificadas como microcefalia. No estudo de Linden *et al.*, (2016) no entanto, todas as crianças apresentavam anormalidades nos achados radiológicos,

consistentes com síndrome da Zika congênita, incluindo diminuição do volume cerebral, ventriculomegalia, calcificações subcorticais e malformações corticais, mostrando a gravidade no comprometimento neurológico na amostra estudada.

### 5.3 Alterações auditivas

Este estudo demonstrou que o grupo de crianças cujas mães tiveram comprovadamente infecção pelo ZIKV durante a gestação tiveram exames de avaliação auditiva predominantemente normais, tanto em relação à condução das vias neurais auditivas, quanto em relação ao limiar auditivo. Foi possível realizar avaliação auditiva de longo prazo, que é um aspecto pioneiro deste estudo, com crianças avaliadas tanto no período neonatal quanto em período mais tardio, entre 18 e 30 meses. Uma única criança que apresentou alteração na avaliação auditiva, no PEATE neurodiagnóstico, demonstrando atraso de latências absolutas das ondas, foi encaminhada para avaliação médica com especialista, tendo sido diagnosticada a presença de efusão crônica em orelha média bilateralmente. Os resultados em nossa amostra indicaram que a exposição antenatal ao ZIKV não afetou significativamente a audição das crianças estudadas. Resultado semelhante foi encontrado no estudo de Fandiño-Cárdenas *et al.*, (2018) que não encontraram perda auditiva nos primeiros dois anos de vida de crianças cujas mães tiveram Zika na gravidez. Em estudo realizado no Ceará, envolvendo crianças com SZC confirmadas laboratorialmente ou diagnosticadas a partir de critérios clínico-epidemiológicos, realizaram triagem auditiva com teste de emissões otoacústicas evocadas transientes, imitanciometria e pesquisa de reflexo cócleo-palpebral e observaram que a maioria das crianças avaliadas possuía função coclear preservada associada à casos sugestivos de patologia de orelha média (LEITE *et al.*, 2018).

Não obstante, resultados distintos do observado no presente estudo foram descritos por Nilsen-Saines *et al.*, (2019) em uma coorte de crianças cujas mães também apresentaram RT-PCR positivo na gestação, sendo encontrado déficit auditivo em 12% das crianças avaliadas, porém o referido estudo, que teve como foco o neurodesenvolvimento global das crianças expostas, não descreve de forma específica o método de avaliação auditiva utilizado na avaliação destes pacientes.

O único paciente microcefálico neste estudo, igualmente não apresentou alterações na avaliação auditiva, com respostas presentes em todas as intensidades e frequências na

audiometria comportamental, apesar do grave comprometimento neurológico e a infecção materna ter ocorrido no primeiro trimestre, o que implicaria em risco maior para desfecho desfavorável. No entanto, segundo avaliação de especialistas que acompanharam o caso, isso não descarta o possível comprometimento de algumas habilidades auditivas que sabidamente dependem da integridade do córtex auditivo, como destacado por Leal, Ramos e Caldas Neto (2019) em estudo realizado em pacientes microcefálicos expostos ao ZIKV na gestação.

Barbosa *et al.*, (2019) em revisão integrativa sobre o comprometimento auditivo de crianças com exposição pré-natal ao ZIKV, mostraram que 515 crianças das 624 com avaliação auditiva, haviam realizado apenas testes de triagem com testes de emissões otoacústicas e/ou teste de potencial evocado auditivo de tronco encefálico automático com estímulo clique. Os estudos foram muito heterogêneos com grande variação na frequência dos resultados alterados; alterações nas EOA-T variaram de 0% a 75%, enquanto as alterações nos PEATEs variaram de 0% a 29,2% e não foi possível descartar comprometimento neurossensorial, retrococlear ou de origem central, sugerindo que os dados disponíveis ainda são insuficientes para compreender todo o espectro do envolvimento dos órgãos auditivos pelo vírus da Zika, a patogênese desse envolvimento ou confirmar a associação causal entre o envolvimento auditivo e a infecção pelo vírus.

#### **5.4 Alterações oftalmológicas**

O resultado da avaliação oftalmológica em nossa casuística não revelou alterações significativas, tanto no exame inicial, quanto nas avaliações seriadas. Das três crianças que mostraram alterações no primeiro exame de mapeamento de retina (10%), uma delas teve seu exame normalizado na terceira avaliação, com uma frequência de 6,4% de crianças com o exame oftalmológico alterado ao final do primeiro ano de vida. As crianças que persistiram com alteração do exame, manifestaram alteração no nervo óptico. Tal achado também se destacou no trabalho de Zin *et al.*, (2017) que em coorte de 112 crianças com infecção pelo ZIKV confirmadas pelo RT-PCR em amostras maternas, anormalidades do nervo óptico e da retina foram os achados mais frequentes. No referido estudo, 21,4% das crianças examinadas apresentaram anormalidades oculares, sendo que 41,7% delas não apresentavam microcefalia, e 33%, não apresentava qualquer anormalidade do SNC. A autora chama atenção neste estudo, para o fato de que anormalidades oculares, podem ser o único achado inicial nas crianças com infecção congênita pelo ZIKV, sugerindo avaliação

por especialista em todas as crianças expostas, independente da fase de exposição da gravidez e da presença de alterações do SNC.

O paciente microcefálico de nossa amostra não apresentou alterações no mapeamento de retina, o que não descarta em absoluto a possibilidade de deficiência visual cortical, que é uma deficiência visual relacionada a danos cerebrais, o que geralmente afeta os centros de processamento visual e vias visuais do cérebro. A deficiência visual, ainda é um tema pouco abordado no seguimento desses pacientes. Estudo usando ferramentas para testar a acuidade visual, a função e os marcos do desenvolvimento visual, foi desenvolvido por Ventura e Lawrence (2017), que concluíram que independentemente das manifestações oculares estruturais, todas as crianças com SZC apresentam alguma deficiência visual.

Estudo realizado na Colômbia e Venezuela para identificar as possíveis manifestações oftalmológicas em crianças microcefálicas com diagnóstico clínico de SZC, encontrou anormalidades substanciais no segmento anterior e posterior do olho, incluindo o glaucoma congênito em 12% dos casos e alteração no nervo macular e nervo óptico em 88% das crianças avaliadas (YEPEZ *et al.*, 2017). Frequência tão elevada de alterações na amostra estudada, talvez esteja relacionada ao fato da referida amostra ter sido exclusivamente de pacientes microcefálicos, grupo supostamente de maior risco para disfunção de múltiplos órgãos.

## **5.5 Achados radiológicos**

Foi possível realizar algum estudo de imagem cerebral em quase a totalidade das crianças expostas ao ZIKV, com cerca de 1/3 da amostra estudada exibindo alguma alteração. Cabe mencionar entretanto, que a USGTF não se mostrou com boa acurácia na identificação de alterações neste grupo de crianças, tendo identificado alteração em apenas 4% das crianças, enquanto a TC e RM, identificaram anormalidade em 29,1% dos casos. Este dado aponta para a importância de exames radiológicos que permitam ao médico diagnosticar com mais clareza o grau de comprometimento do SNC.

Desde o início da epidemia de microcefalia, estudos vem sendo publicados mostrando um perfil radiológico característico nos pacientes com SZC. Estudo realizado na Paraíba, área fortemente acometida pela epidemia do ZIKV, descreveu resultados de RM e/ou TC de crânio de fetos e recém-nascidos com infecção confirmada pelo ZIKV ou fortemente suspeita. A mudança mais notável no parênquima cerebral descrita, presente em todas as imagens neonatais, foi a redução do volume cerebral. Anormalidades do

desenvolvimento cortical associadas à alterações de volume, foram observadas em quase totalidade dos casos analisados, assim como anormalidades no corpo caloso, ventriculomegalia, alterações de girificação cerebral, calcificações, alterações de tronco cerebral e corpo caloso (OLIVEIRA-SZEJNFELD *et al.*, 2017). Os mesmos achados também foram descritos por Sanz Cortes e colaboradores em estudo realizado na Colombia (SANZ CORTES, 2019). Tais alterações também se destacam no paciente microcefálico do presente estudo. O Grupo de Pesquisa Epidêmica em Microcefalia, estudou as características clínicas e radiológicas de 104 bebês com microcefalia no Estado de Pernambuco no ano de 2015 e mostrou resultados semelhantes (*MICROCEPHALY EPIDEMIC RESEARCH GROUP*, 2016). Levine e colaboradores (2017) acreditam que dois achados radiológicos são fortemente sugestivos de Zika: 1) microcefalia grave com microencefalia; 2) calcificações grosseiras na junção das substâncias branca e cinzenta, achados estes bastante incomuns em outras infecções congênicas que fazem parte do diagnóstico diferencial da infecção por ZIKV.

Cabe ressaltar, no entanto, a presença de anormalidades na imagem cerebral de crianças no presente estudo, que não se encaixam na classificação até aqui descrita como parte da Síndrome da Zika Congênita, chamando a atenção para a maior abrangência de sinais radiológicos que podem estar associados com a infecção congênita pelo ZIKV, especialmente em crianças sem microcefalia e como menor gravidade de sinais e sintomas clínicos. Outros estudos do seguimento de crianças com exposição intrauterina ao ZIKV apontam na mesma direção (MOREIRA; NIELSEN-SAINES; BRASIL, 2018; VIANNA; LOVERO, 2019) embora ainda sejam em pequeno número as pesquisas com foco nesta abordagem.

## 5.6 Neurodesenvolvimento

Até a presente data, o espectro clínico e o risco de sequelas a médio e longo prazo nas crianças que sofreram exposição intrauterina ao ZIKV, ainda não estão completamente esclarecidos, em especial nos pacientes sem microcefalia ao nascimento. É sabido que a infecção congênita pelo ZIKV tem apresentação variada e a severidade do quadro clínico e o prognóstico dependem em grande parte do grau de acometimento do sistema nervoso central. Ainda são poucos os estudos de *follow-up*, que começaram a surgir nos últimos dois anos, reportando achados oftalmológicos, auditivos e do neurodesenvolvimento, com graus distintos de comprometimento de cada sistema.

No presente estudo foi observado que apenas a criança microcefálica apresentou sequelas neurológicas consideradas graves. Entretanto, 50% das crianças estudadas apresentaram alguma alteração, fosse na imagem cerebral, no exame neurológico ou no Teste do neurodesenvolvimento de Gesell. Em relação ao teste de neurodesenvolvimento isoladamente, foi observada alteração em 36,4% das crianças submetidas ao teste, com variados graus de acometimento nas diversas áreas avaliadas.

As crianças prematuras, foram avaliadas quanto ao neurodesenvolvimento de acordo com a idade gestacional corrigida, entretanto não há como afastar que algum atraso no marco de desenvolvimento infantil neste grupo específico, possa estar associado à prematuridade. Resultado semelhante pôde ser observado no estudo de Façal e colaboradores (2019), que estudando 29 crianças normocefálicas com exposição intrauterina ao vírus Zika, descreveram atraso no neurodesenvolvimento em 35%, com atraso de linguagem em 31%, cognitivo 4% e motor em 3% das crianças avaliadas a partir da escala Bayley de neurodesenvolvimento infantil. O mesmo pode ser observado por Moreira, Nielsen-Saines e Brasil (2018) que em estudo para avaliar o neurodesenvolvimento em crianças expostas ao ZIKV, descreveram alteração em pelo menos uma das áreas de avaliação da escala Bayley em 37,2% das crianças submetidas a avaliação (25,5% delas entre 1DP e 2DP da normalidade e 11,7% abaixo de 2DP da normalidade). Moreira, Nielsen-Saines e Brasil (2018) descreve ainda no mesmo estudo, alteração cognitiva em 11,7% das crianças avaliadas, linguagem em 26,6% e motora em 19,1% dos casos. Nenhum caso de microcefalia foi descrito neste estudo. Atraso na linguagem foi a área do desenvolvimento infantil mais comumente acometida no presente estudo, assim como nas referidas publicações científicas. Esses resultados também são compatíveis com o trabalho publicado por Nielsen-Saines e colaboradores (2019) que avaliaram o neurodesenvolvimento em 223 crianças com exposição intrauterina ao vírus Zika e encontraram atraso no neurodesenvolvimento em 28,7% das crianças avaliadas e 3,7% de microcefálicas, mais uma vez mostrando que não só pacientes que apresentaram microcefalia ao nascer estão sob risco de complicações e sequelas. Neste contexto, vale citar o trabalho de Carvalho e colaboradores (2018), que diferentemente do observado pelos outros autores, relataram o caso de uma criança com critérios clínico-epidemiológicos, radiológicos e laboratorial para síndrome da Zika congênita, com neurodesenvolvimento normal, mais uma vez enfatizando a grande variação no espectro clínico da doença.

As diferenças na apresentação clínico-radiológica (sinais radiológicos x neurodesenvolvimento) encontradas no presente estudo poderiam, para fins de análise, ser

divididas em 4 grupos: a) um primeiro grupo, em que observou-se uma criança microcefálica com muitas alterações radiológicas e graves sequelas neurológicas; b) um segundo grupo, de crianças normocefálicas, com algumas alterações radiológicas e com sequelas motoras moderadas (que melhoraram de forma significativa com intervenção); c) um terceiro grupo, também de crianças normocefálicas, com algum achado radiológico e sem qualquer sequela ou alteração ao exame neurológico; d) por fim, o grupo constituído por crianças que não apresentaram alterações clínicas ou radiológicas, corroborando com os achados clinico-radiológicos variados da literatura.

Achados neurológicos como hipertonia global, hiperreflexia, clônus, opistótono, hemiparesia dupla, distúrbio do sono e epilepsia estavam presentes apenas no paciente microcefálico do presente estudo. Achados semelhantes em pacientes com microcefalia, são descritos por diversos autores (ALVES; PAREDES; SILVA, 2017; WHEELER, 2018). A gravidade dos achados neurológicos neste caso são naturalmente justificadas pelo grave acometimento do SNC causado pelo tropismo do ZIKV pelo encéfalo, tendo como alvo as células progenitoras neurais, o que pode ser confirmado pelos achados de ressonância magnética. O exame de imagem neste paciente revelou importante hipodesenvolvimento dos lobos cerebrais, sobretudo os frontais, com oligogiria acentuada, inúmeras calcificações acometendo ambos os hemisférios cerebrais, ventriculomegalia e afilamento do corpo caloso. Especificamente os bebês com a Síndrome da Zika Congênita conquistaram a atenção dos pesquisadores devido à gravidade dos defeitos ao nascimento, mas os resultados do desenvolvimento a longo prazo são desconhecidos. Estudo de Wheeler, Ventura e Ridenour (2018) avaliou habilidades no desenvolvimento em 47 lactentes com SCZ documentada, constatou que aos 16 meses de idade, todas as crianças estavam funcionando substancialmente abaixo das expectativas, estimando-se que a maioria tivesse menos de 6 meses de idade de desenvolvimento. O mesmo pode ser observado no presente estudo, onde o paciente com microcefalia aos 18 meses, apresentava idade estimada de 2 meses de desenvolvimento, em todas as categorias de análise.

Por outro lado, chamamos também a atenção no presente estudo, para uma criança normocefálica (paciente nº 9), cuja investigação radiológica realizada através de TC e RM de encéfalo evidenciou calcificações subcorticais nos lobos parietais e predominantemente nos lobos frontais e leve redução no volume dos giros cerebrais. Este paciente evoluiu com marcha assimétrica por hemiparesia esquerda, mais uma vez chamando a atenção para possíveis sequelas em pacientes com perímetro cefálico dentro da normalidade ao nascimento.



Outros achados, como déficit intelectual suspeito e alteração comportamental com transtorno do espectro autista suspeito, também foram observados no presente estudo. O mesmo foi relatado no estudo de Nielsen-Saines *et al.*, (2019) que observaram frequência de 2,1% de transtorno do espectro autista em crianças de 2 anos de idade expostas ao ZIKV durante a gestação.

## 5.7 Limitações

Este estudo possui algumas limitações. Uma delas, é o número reduzido de gestantes incluídas. Isso se deve ao fato de termos adotado a confirmação laboratorial da infecção pelo vírus Zika como critério de inclusão no estudo. Como o período de viremia é curto, lamentavelmente a maior parte das gestantes encontrava-se fora do período ideal na ocasião coleta da material biológico para o teste diagnóstico conclusivo, a RT-PCR.

Entretanto, apesar de muitas coortes descreverem uma amostra maior, poucas têm o mesmo rigor na seleção de casos, sendo boa parte destes sem a devida comprovação laboratorial. Outra limitação é que não podemos afirmar que os fetos expostos tenham sido realmente infectados pelo vírus Zika, sendo esta uma limitação na grande maioria dos estudos, haja vista a dificuldade diagnóstica também no período neonatal. Por fim, não é possível descartar que as alterações encontradas nos quatro prematuros em nossa casuísta possam estar relacionadas apenas à prematuridade.

Por outro lado, acreditamos que esse estudo possa contribuir para o maior conhecimento desta infecção congênita, especialmente por ter abordado crianças em sua maioria normocefálicas, ainda pouco estudadas, e muitas vezes com alterações “silenciosas”, mas que se diagnosticadas e encaminhadas para intervenção e tratamento precoces, poderão apresentar um prognóstico mais favorável.

## **6 CONCLUSÕES**

Este estudo demonstrou que recém-nascidos de mães comprovadamente infectadas pelo vírus Zika na gestação podem apresentar variados graus de acometimento visual, auditivo e neurológico, associados ou não à microcefalia. Entretanto, os achados neurológicos mais severos, parecem estar associados à microcefalia ao nascimento e à infecção materna precoce.

## **7 CONSIDERAÇÕES FINAIS**

A infecção congênita pelo ZIKV é sem dúvida uma doença desafiadora, não só para os pesquisadores, como para os profissionais de saúde, sobretudo pela quantidade de incertezas envolvidas. Ainda não estão esclarecidos muitos fatores relacionados à sua patogenia e ao potencial de comprometimento, principalmente de recém-nascidos não microcefálicos, o que demanda um maior número de estudos para maior esclarecimento destes pontos.

## REFERÊNCIAS

ABRAMS, R. P. M.; SOLIS, J.; NATH, A. Therapeutic approaches for Zika virus infection of the nervous system. **Neurotherapeutics: the journal of the American Society for Experimental Neurotherapeutics**, 2017. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s13311-017-0575-2> > Acesso em: 30 out. 2017.

ADEBANJO, T. *et al.* Update: interim guidance for diagnosis, evaluation, and management of infants with possible congenital Zika virus infection — United States, October 2017. **CDC, MMWR. Morbidity and Mortality Weekly Report**, v. 66, n. 41, p. 1089–1099, 2017.

ALEXANDRE, C. *et al.* Lessons learned at the epicenter of Brazil's congenital Zika epidemic: evidence from 87 confirmed cases. **Clinical Infectious Diseases**, v. 64, n. 10, p. 1302–1308, 2017.

ALVES, L. V.; PAREDES, C. E.; SILVA, G. C. *et al.* Neurodevelopment of 24 children born in Brazil with congenital Zika syndrome in 2015: a case series study. **BMJ Open**, n. 8, p. e021304, 2018.

ARAGÃO, M. de F. V. *et al.* Clinical features and neuroimaging (CT and MRI) findings in presumed Zika virus related congenital infection and microcephaly: retrospective case series study. **BMJ**, n. 353, p. i1901 2016. Disponível em: <doi: <https://doi.org/10.1136/bmj.i1901>> Acesso em: 05 no. 2017.

BARBOSA, M. H. *et al.* Auditory findings associated with Zika virus infection: an integrative review. **Braz J Otorhinolaryngol**, v. 85, n. 5, p. 642-63, 2019.

BARJAS-CASTRO, M. L. *et al.* Probable transfusion-transmitted Zika virus in Brazil. **Transfusion**, v. 56, n. 7, p. 1684–1688, 2016.

BAUD, D.; GUBLER, D. J.; SCHAUB, B.; LANTERI, M. C.; MUSSO, D. An update on ZIKA virus infection. **Lancet**, v. 390, p. 2099-2109, 2017.

BAXTER, P. S. *et al.* Acquired microcephaly: causes, patterns, motor and IQ effects, and associated growth changes. **Pediatrics**, v. 124, n. 2, p. 590–595, 2009.

BLOCH, E. M. *et al.* Revisiting blood safety practices given emerging data about Zika virus. **N Engl J Med**, v. 378, p. 1837-1841, 2018.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. **Protocolo de vigilância e resposta à ocorrência de microcefalia relacionada à infecção pelo vírus Zika**. Plano nacional de enfrentamento á microcefalia no Brasil. Brasília: Ministério da Saúde, 2015c.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. Nota Informativa no 01/2015 – COES Microcefalias, de 17 de novembro de 2015. **Procedimentos preliminares a serem adotados para a vigilância dos casos de microcefalia no Brasil**. Brasília: Ministério da Saúde, 2015d.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretariade Vigilância em Saúde. Monitoramento dos casos de dengue, febre de chikungunya e febre pelo vírus Zika até a Semana Epidemiológica 35, 2017. **Boletim Epidemiológico**, v. 48, n. 29, p. 1–13, 2017a.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. **Orientações integradas de vigilância e atenção à saúde no âmbito da Emergência de Saúde Pública de Importância Nacional**: 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 Brasília: Ministério da Saúde, 2017c.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Ações Programáticas Estratégicas. **Atenção à saúde do recém-nascido**: guia para os profissionais de saúde. 2. ed. v. 1, Brasília: Ministério da Saúde, 2012.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretariade Vigilância em Saúde. Síndrome congênita associada à infecção pelo vírus Zika: situação epidemiológica, ações desenvolvidas e desafios, 2015 a 2019. **Boletim Epidemiológico**, n.esp, p. 1–31, 2019.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretariade Vigilância em Saúde. Monitoramento dos casos de arboviroses urbanas transmitidas pelo *Aedes Aegypti* (dengue, chikungunya e zika), Semanas Epidemiológicas 1 a 16, 2020. **Boletim Epidemiológico**, v. 51, n.17, p. 1–47, 2020.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. **Protocolo de vigilância e resposta à ocorrência de microcefalia e/ou alterações do sistema nervoso central (SNC)**. Brasília: Ministério da Saúde, 2016a.

BRASIL. Ministério da saúde. SVS monitora casos de doença exantemática no Nordeste. **Portal da Saúde**, Publicado, p.1-1, 29 abr. 2015a. 10h15 Disponível em: <https://www.saude.gov.br/noticias/svs/17524-svs-monitora-casos-de-doenca-exantematica-no-nordeste> > Acesso em: 05 nov. 2017.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. **Orientações integradas de vigilância e atenção à saúde no âmbito da Emergência de Saúde Pública de Importância Nacional**. Brasília: Ministério da Saúde, 2016b.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Protocolo de atenção à saúde e resposta a ocorrência de microcefalia relacionada à infecção pelo vírus Zika**. Plano nacional de enfrentamento à microcefalia. Brasília: Ministério da Saúde, 2016d.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. **Protocolo de vigilância e resposta à ocorrência de microcefalia**: versão 1.2. Brasília: Ministério da Saúde, 2016e.

BRASIL. Ministério da Saúde. Ministério da Saúde atualiza casos suspeitos de microcefalia: Estado do Amazonas registrou o primeiro caso suspeito. Estão em investigação 3.174 casos registrados em todo o país. **Portal da Saúde**, Brasília, p.1-1, 05 jan. 2015b. Disponível em: <http://portalsaude.saude.gov.br/index.php/cidadao/principal/agencia-saude/21459-saude-divulga-dados-atualizados-de-microcefalia> > Acesso em: 05 nov. 2017.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. **Diretrizes de Atenção à Saúde Ocular na Infância: detecção e intervenção precoce para prevenção de deficiências.** 2. ed. Brasília: Ministério da Saúde, 2016c.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Diretrizes de Atenção da Triagem Auditiva Neonatal.** Brasília, 2012. Disponível em: [http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/diretrizes\\_atencao\\_triagem\\_auditiva\\_neonatal.pdf](http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/diretrizes_atencao_triagem_auditiva_neonatal.pdf) > Acesso em: 17 abr. 2018.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Ações Programáticas e Estratégicas. **Além da sobrevivência: práticas integradas de atenção ao parto, benéficas para a nutrição e a saúde de mães e crianças.** Ministério da Saúde, Secretaria de Atenção à Saúde, Área Técnica de Saúde da Criança e Aleitamento Materno. 1. ed., 1. reimp. Brasília: Ministério da Saúde, 2013.

BRASIL, P. *et al.* Zika Virus Infection in Pregnant Women in Rio de Janeiro. **N Engl J Med**, n. 375, v. 24, p. 2321–2334, 2016.

BRITO, C. Zika virus: a new chapter in the history of medicine. **Acta Médica Portuguesa**, v. 28, n. 6, p. 679–680, 2016.

BRITO, C. A. A. de; CORDEIRO, M. T. One year after the Zika virus outbreak in Brazil: From hypotheses to evidence. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 49, n. 5, p. 537–543, 2016.

CALVET, G. A.; SANTOS, F. B. dos; SEQUEIRA, P. C. Zika virus infection. **Current Opinion in Infectious Diseases**, v. 29, n. 5, p. 459–466, 2016.

CALVET, G.; AGUIAR R. S.; MELO A. S. Detection and sequencing of Zika virus from amniotic fluid of fetuses with microcephaly in Brazil: a case study. **Lancet Infect Dis**, v. 16, p. 653–60, 2016.

CAMPOS, G.; BANDEIRA, A.; SARDI, S. Zika virus outbreak, Bahia Brazil. **Emerging Infectious Diseases**, v. 21, n. 10, p. 1881, 2015.

CAMPOS, R. de M.; CIRNE-SANTOS C.; MEIRA G. L. Prolonged detection of Zika virus RNA in urine samples during the ongoing Zika virus epidemic in Brazil. **J Clin Virol**. v. 77, p. 69–70, 2016.

CAO-LORMEAU, V.M.; MUSSO, D. Emerging arboviruses in the Pacific. **The Lancet**, v. 384, n. 9954, p. 1571–1572, 2014.

CARVALHO, M. D. C. G. *et al.* Sleep EEG patterns in infants with congenital Zika virus syndrome. **Clinical Neurophysiology**, v. 128, n. 1, p. 204–214, 2017.

CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION (CDC). Overview of Zika virus testing: guidance for U.S. laboratories testing for Zika virus infection. 24 de junho, 2017. Disponível em: <https://www.cdc.gov/zika/laboratories/lab-guidance.html> > Acesso em: 13 fev. 2020.

CHIBUEZE, E. C.; TIRADO V.; Lopes K. da S. *et al.* Zika virus infection in pregnancy: a systematic review of disease course and complications. **Reprod Health**, 14:28, p. 1-14, 2017.

COELHO, A. V. C.; CROVELLA S. *et al.* Microcephaly prevalence in infants born to Zika virus-infected women: a systematic review and meta-analysis. **Int. J. Mol. Sci.**, v.18, n.8: 1714, 2017.

CONSELHO NACIONAL DA SAÚDE. A presente Resolução incorpora, sob a ótica do indivíduo e das coletividades, referenciais da bioética, tais como, autonomia, não maleficência, beneficência, justiça e equidade, dentre outros, e visa a assegurar os direitos e deveres que dizem respeito aos participantes da pesquisa, à comunidade científica e ao Estado. Resolução n. 510, de 7 de abril de 2016. **DOU**. nº 98, Brasília, seção 1, p. 44-46. 24maio, 2016.

CORDEIRO, M. T. *et al.* Results of a Zika virus (ZIKV) immunoglobulin m-specific diagnostic assay are highly correlated with detection of neutralizing anti-ZIKV antibodies in neonates with congenital disease. **Journal of Infectious Diseases**, v. 214, n. 12, p. 1897–1904, 2016.

COSTA, F.; SARNO, M.; KHOURI, R. *et al.* Emergence of congenital Zika syndrome: viewpoint from the front lines. **Ann Intern Med**, v. 164, n.10, p. 689-691, 2016.

COULOMBIER, D. *et al.* Rapid risk assessment: microcephaly in Brazil potentially linked to the Zika virus epidemic. **European Centre for Disease Prevention and Control**, Stockholm: ECDC; 2015.

DUFFY, M. R. *et al.* Zika virus outbreak on Yap Island, Federated States of Micronesia. **N Engl J Med**, v. 360, p. 2536-2543, 2009.

FAIÇAL, A. V. *et al.* Neuro developmental delay in normocephalic children with in utero exposure to Zika virus. **BMJ Paediatrics Open**, v. 3, p. 1-3, 2019.

FANDIÑO-CÁRDENAS, M. *et al.* Zika virus infection during pregnancy and sensorineural hearing loss among children at 3 and 24 months post-partum. **Journal of Tropical Pediatrics**, p. 1–8, 2018.

FLORES, M. S.; BURGESS, T. H.; RAJNIK, M. Zika virus: A primer for clinicians. **Cleveland Clinic Journal of Medicine**, v. 83, n. 4, p. 261–270, 2016.

FRANÇA, G. V. A. *et al.* Congenital Zika virus syndrome in Brazil: a case series of the first 1501 livebirths with complete investigation. **Lancet**, v. 388, n. 10047, p. 891–897, 2016.

GARCEZ, P. P. *et al.* Zika virus impairs growth in human neurospheres and brain organoids. **Science**, v. 352, n. 6287, p. 816–818, 2016.

HAZIN, A. *et al.* Correspondence uveitis associated with Zika virus infection. **The New England Journal of Medicine**, n. 374, p. 2193–2195, 2016.

HEINONEN, K. *et al.* Prenatal and postnatal growth and cognitive abilities at 56 months of age: a longitudinal study of infants born at term. **Pediatrics**, v. 121, n. 5, p. e1325–e1333, 2008.

HOEN, B. *et al.* Pregnancy outcomes after ZIKV infection in French Territories in the Americas. **N Engl J Med**, v. 378, p. 985-994, 2018.

KNOBLOCH, H.; PASSAMANIK, B. **Gesell and Amatruda's Developmental Dianosis-The Evolution and Management of Normal and Adnormal Neuropsychological Development on Infancy and Early Childhood**, 3<sup>rd</sup> edition, 2002.

LEAL, M. C. *et al.* Hearing loss in infants with microcephaly and evidence of congenital Zika virus infection: Brazil, November 2015–May 2016. **MMWR. Morbidity and Mortality Weekly Report**, v. 65, n. 34, p. 917–919, 2016.

LEAL, M. DE C.; RAMOS, D. S.; CALDAS NETO, S. S. Hearing Loss From Congenital Zika Virus Infection. **Topics in Magnetic Resonance Imaging**, v. 28, n. 1, p. 19-22, 2019.

LEVINE, D.; *et al.* How does imaging of congenital Zika compare with imaging of other TORCH infection? **Radiology**, v. 285, n. 3, p. 744-761, 2017.

LEITE, R. F. P. *et al.* Hearing Screening in children with Congenital Zika Virus Syndrome in Fortaleza, Ceará, Brazil, 2016. **Epidemiologia e Serviços de Saúde**, v. 27, n. 4, p. 1–10, 2018.

LIN, H. H. *et al.* Zika virus structural biology and progress in vaccine development. Biotechnology advances. **Biotechnol Adv.**, v. 17, S0734-9750, p. 30115-30115, 2017. Disponível em: <doi: 10.1016/j.biotechadv.2017.09.004>. Acesso em: 05 nov. 2017.

LINDEN, V. V.D. *et al.* Description of 13 infants born during october 2015–january 2016 with congenital Zika virus infection without microcephaly at birth - Brazil. **MMWR. Morbidity and Mortality Weekly Report**, v. 65, n. 47, 2016.

MAGALHÃES-BARBOSA, M. C. DE *et al.* New trends of the microcephaly and Zika virus outbreak in Brazil, July 2016–December 2016. **Travel Medicine and Infectious Disease**, v. 16, n. 2017, p. 52–57, 2017.

MANN T. Z.; HADDAD L.B.; WILLIAMS T.R., *et al.* Breast milk transmission of flaviviruses in the context of Zika virus: a systematic review. **Paediatr Perinat Epidemiol**, v. 32, n. 4, p. 358-368, 2018.

MASSAD, E. *et al.* On the origin and timing of Zika vírus introduction in Brasil. **Epidemiology and Infection**, v. 145, n. 11, p. 2303-2312, 2017.

MEANEY-DELMAN, D. *et al.* Prolonged detection of Zika virus RNA in pregnant women. **Obstet Gynecol**, v. 128, n. 4, p. 724-730, 2016.

MENDES, A. Ministério da Saúde declara fim da Emergência Nacional para Zika e microcefalia. **Portal da Saúde**, publicado: Quinta, 11 de Maio de 2017, 13h17. Disponível em: <https://www.saude.gov.br/noticias/svs/28348-ministerio-da-saude-declara-fim-da-emergencia-nacional-para-zika-e-microcefalia> > Acesso em: 13 fev. 2020.

MICROCEPHALY EPIDEMIC RESEARCH GROUP. Microcephaly Epidemic Research Group. Microcephaly in Infants, Pernambuco State, Brazil, 2015. **Emerging infectious diseases**, v. 22, n. 6, p. 1090-1093, 2016.

MO, Y.; ALFEREZ SALADA, B. M.; TAMBYAH, P. A. Zika virus-a review for clinicians. **British Medical Bulletin**, v. 119, n. 1, p. 25–36, 2016.

MOORE, C. A. *et al.* Characterizing the pattern of anomalies in congenital Zika syndrome for pediatric clinicians. **JAMA Pediatrics**, v. 171, n. 3, p. 288, 2017.

MOREIRA, M. E. L.; NIELSEN-SAINES, K.; BRASIL P. *et al.* Neurodevelopment in infants exposed to Zika vírus in útero. **N Engl J Med**, v. 379, n. 24, p. 2377-2379, 2018.

MUSSO, D.; BOSSIN, H.; MALLET, H. P. *et al.* Zika virus in French Polynesia 2013-14: anatomy of a completed outbreak. **Lancet Infect Dis**, 18 (5):e172-e182, 2018.

MUSSO, D.; KO, A. I.; BAUD, D. Zika Virus Infection – After the Pandemic. **N Engl J Med**, v. 381, p. 1444-1457, 2019.

NIELSEN-SAINES, K. *et al.* Delayed childhood neurodevelopment and neurosensory alterations in the second year of life in a prospective cohort of ZIKV-exposed children. **Nature Medicine**, v. 25, p. 1213-1217, 2019.

OLIVEIRA-SZEJNFELD, P. S. de *et al.* Congenital Brain Abnormalities and Zika Virus: What the Radiologist Can Expect to See Prenatally and Postnatally. **Radiology**, v. 281, n. 1, p. 203–218, 2016.

OMS BRASIL. Amamentação no contexto do vírus Zika. Atualizado em fevereiro de 2016. Disponível em: [https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/204473/WHO\\_ZIKV\\_MOC\\_16.5\\_por.pdf?jsessionid=9EC808C49C93C7678AE7DE8180D2C0A5?sequence=5](https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/204473/WHO_ZIKV_MOC_16.5_por.pdf?jsessionid=9EC808C49C93C7678AE7DE8180D2C0A5?sequence=5) > Acesso em: 22 maio 2020.

OPAS/OMS BRASIL. Perguntas e respostas sobre o vírus Zika e suas consequências. Atualizado em fevereiro de 2017. Disponível em: [https://www.paho.org/bra/index.php?option=com\\_content&view=article&id=5292:perguntas-e-respostas-sobre-o-virus-zika-e-suas-consequencias&Itemid=882](https://www.paho.org/bra/index.php?option=com_content&view=article&id=5292:perguntas-e-respostas-sobre-o-virus-zika-e-suas-consequencias&Itemid=882) > Acesso em: 10 jan. 2018.

PAN AMERICAN HEALTH ORGANIZATION. Neurological syndrome, congenital malformations, and Zika virus infection. Implications for public health in the Americas. **Pan American Health Organization**, p. 1–11, 2015.

POLEN, K. D.; GILBOA, S.M.; HILLS, S. *et al.* Update: interim guidance for preconception counseling and prevention of sexual transmission of Zika virus for men with possible Zika virus exposure - United States. **MMWR Morbidity and Mortality Weekly Report**, v. 67, p. 868-871, 2018.

POMAR, L.; VOUGA, M.; LAMBERT, V. *et al.* Maternal-fetal transmission and adverse perinatal outcomes in pregnant women infected with Zika virus: prospective cohort study in French Guiana. **BMJ**, 363: k4431, 2018.



- POOL, K. L. *et al.* Association between neonatal neuroimaging and clinical outcomes in Zika-exposed infants from Rio de Janeiro, Brazil. **JAMA Network Open**, v. 2, n. 7, p. 1-14, July 2019.
- PRATA-BARBOSA, A.; *et al.* Co-infection with Zika and Chikungunya viruses associated with fetal death- A case report. **International Journal of Infectious Diseases**, v. 72, p. 25-27, 2018.
- PRATA-BARBOSA, A. *et al.* Effects of Zika infection on growth. **J Pediatr**, v. 95, p. 530-541, 2019.
- ROSMAN, N. P. *et al.* Postnatal-onset microcephaly: pathogenesis, patterns of growth, and prediction of outcome. **Pediatrics**, v. 127, n. 4, p. 665–671, 2011.
- ROSSI, S.L.; *et al.* Did Zika virus mutate to cause severe outbreaks? **Trends Microbiol**, v. 26: p. 877-885, 2018.
- ROZÉ, B. *et al.* Zika virus detection in cerebrospinal fluid from two patients with encephalopathy, Martinique, February 2016. **Euro surveillance**, v. 21, n. 16, p. 30205, 2016.
- SAIZ, J. C. *et al.* Zika virus: what have we learnt since the start of the recent epidemic? **Frontiers in Microbiology**, v. 8, p. 1–25, 2017.
- SALVADOR, F. S.; FUJITA, D. M. Entry routes for Zika virus in Brazil after 2014 world cup: New possibilities. **Travel Medicine and Infectious Disease**, v. 14, n. 1, p. 49–51, 2016.
- SANTOS, T. D.; RODRIGUEZ, A.; ALMIRON, M. Correspondence Zika virus and the Guillain – Barré Syndrome — Case Series from Seven Countries. **The New England Journal of Medicine**, v. 375, n. 16, p. 1598–1601, 2016.
- SANZ CORTES, M. *et al.* Clinical assessment and brain findings in a cohort of mothers, fetuses and infants infected with Zika virus. **Am J Obstet Gynecol**, v. 218, n. 4, p. 440.e1-440.e36, 2018.
- SCHULER-FACCINI, L. *et al.* Possible association between Zika virus infection and microcephaly. Brazil, 2015. **MMWR. Morbidity and Mortality Weekly Report**, v. 65, n. 3, p. 59–62, 2016.
- SHAPIRO-MENDOZA, C. K., *et al.* Pregnancy Outcomes After Maternal Zika Virus Infection During Pregnancy — U.S. Territories, January 1, 2016–April 25, 2017. **MMWR Morbidity and Mortality Weekly Report**, v. 66, n.23, p. 615-621, 2017.
- SILVA, A. A. M. *et.al.* Early growth and neurologic outcomes of infants with probable congenital Zika virus syndrome. **Emerging Infectious Diseases**, v. 22, n. 11, p. 1953-1956, 2016.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE PEDIATRIA (SBP). **Programa de Reanimação Neonatal**. Reanimação do recém-nascido  $\geq 34$  semanas em sala de parto, 2016a.

Disponível em:

[https://www.sbp.com.br/fileadmin/user\\_upload/DiretrizesSBPReanimacaoRNMAior34semanas26jan2016.pdf](https://www.sbp.com.br/fileadmin/user_upload/DiretrizesSBPReanimacaoRNMAior34semanas26jan2016.pdf) > Acesso em: 13 fev. 2020.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE PEDIATRIA (SBP). **Programa de Reanimação Neonatal**. Reanimação do recém-nascido  $< 34$  semanas em sala de parto, 2016b.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE PEDIATRIA. **Avaliação nutricional de crianças e do adolescente - manual de orientação**. São Paulo: Sociedade Brasileira de Pediatria. Departamento de Nutrologia, 2009.

VALENTINE, G.; MARQUEZ, L.; PAMMI, M. Zika virus-associated microcephaly and eye lesions in the newborn. **Journal of the Pediatric Infectious Diseases Society**, v. 5, n. 3, p. 323–328, 2016.

VENTURA, C. V.; VENTURA, L. O. Ophthalmologic manifestations associated with Zika vírus infection. **Pediatrics**, v.141, s2, p. 161-166, 2018.

VENTURA, L. O.; VENTURA, C. V.; LAWRENCE, L. *et al.* Visual impairment in children with congenital Zika syndrome. **JAAPOS**, v. 21, n. 4, p. 295-299. e2, 2017.

VERÇOSA, I. *et al.* The visual system in infants with microcephaly related to presumed congenital Zika syndrome. **Journal of AAPOS**, v. 21, n. 4, p. 300–304, 2017.

VIANNA, R. A.O; LOVERO, K. L. *et al.* Children born to mothers with rash during Zika virus epidemic in Brazil: first 18 months of live. **J Trop Pediatr**, v. 65, n.6, p. 592-602, 2019.

VILLAR, J. *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. **The Lancet**, v. 384, n. 9946, p. 857–868, 2014.

VILLAR, J. *et al.* Postnatal growth standards for preterm infants: the Preterm Postnatal Follow-up Study of the INTERGROWTH-21st Project. **Lancet Glob Health**, v. 3, n.11, p. 681-691, 2015.

VILLAR, J. *et al.* INTERGROWTH-21st very preterm size at birth reference charts. **Lancet**, v. 387, n.10021, p. 844-845, 2016.

VON DER HAGEN, M. *et al.* Diagnostic approach to microcephaly in childhood: A two-center study and review of the literature. **Developmental Medicine and Child Neurology**, v. 56, n. 8, p. 732–741, 2014.

WALKER, C. L.; MERRIAM, A. A.; OHUMA, E. O. *et al.* Femur-sparing pattern of abnormal fetal growth in pregnant women from New York City after maternal Zika virus infection. **Am J Obstet Gynecol**, v. 219, n. 2, p. 187.e1–187.e20, 2018.

WATEMBERG, N. *et al.* Significance of microcephaly among children with developmental disabilities. **Journal of Child Neurology**, v. 17, n. 2, p. 117–122, 2002.

WEAVER, S.C.; COSTA, F.; GARCIA-BLANCO, M. A. et al. Zika virus: history, emergence, biology, and prospects for control. **Antiviral Res**, v. 130, p. 69-80.

WHEELER, A. Development of infants with congenital Zika syndrome: what do we know and what can we expect? **Pediatrics**, v. 141, supl. 2, p. S154-S160, 2018.

WHEELER, A.; VENTURA C. V.; RIDENOUR T. *et al.* Skills attained by infants with congenital Zika syndrome: Pilot data from Brazil. **PLOS one**, v.13, n.7, p.1-9, 2018.

WILDER-SMITH, A.; CHANG C.R.; LEONG W.Y. Zika in travellers 1947–2017: a systematic review. **J Travel Med**, v. 25, n.1, p. tay044, 2018.

WOODS, C. G. Human microcephaly. **Curr. Opin. Neurobiol.**, v.14, n.1, p.112–117, 2004

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). WHO statement on the first meeting of the International Health Regulations (2005) (IHR 2005):**emergency committee on Zika virus and observed increase in neurological disorders and neonatal malformations**. WHO, v. 37, n. 2005, p. 2–5, 2016a.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). **Avaliação de bebês com microcefalia no contexto do vírus Zika: orientações provisórias**. WHO, 2016b. Disponível em: <http://www.who.int/csr/resources/publications/zika/assessment-infants/en/> > Acesso em: 14 dez. 2016.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). **Screening, assessment and management of neonates and infants with complications associated with Zika virus exposure in utero: rapid advice guideline**. Geneva: The Organization, WHO, 2016c.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). **Situation report. Zika virus, microcephaly, Guillain-Barré syndrome**, 2017. Disponível em: <http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/254507/1/zikasitrep2Feb17-eng.pdf?ua=1> > Acesso em: 06 fev. 2017.

WONG, P. S. J. *et al.* *Aedes* (*Stegomyia*) *albopictus* (Skuse): a potential vector of Zika virus in singapore. **Neglected Tropical Diseases**, v. 7, n. 8, p. 1–6, 2013.

YEPEZ, J. B. *et al.* Ophthalmic manifestations of congenital Zika syndrome in colombia and Venezuela. **JAMA Ophthalmology**, v. 135, n. 5, p. 440, 2017.

YUAN, L.; HUANG, X.Y.; LIU, Z.Y. A single mutation in the prM protein of Zika virus contributes to fetal microcephaly. **Science**, v. 358, p. 933-936, 2017.

ZANLUCA, C. *et al.* First report of autochthonous transmission of Zika vírus in Brasil. **Memorias do Instituto Oswaldo Cruz**, v.110, n. 4, p. 569-572, 2015.

ZIN, A. A. *et al.* Screening criteria for ophthalmic manifestations of congenital Zika virus infection. **JAMA Pediatrics**, p. 1–8, 2017.

ANEXO A - INTERGROWTH - Valores de Referência para Perímetro Cefálico em Recém-Nascidos – Para Meninos

The International Newborn Standards							
Gestational age (weeks+days)	z scores						
	-3	-2	-1	0	1	2	3
33+0	26.46	28.07	29.50	30.88	32.29	33.81	35.52
33+1	26.57	28.17	29.60	30.97	32.37	33.88	35.58
33+2	26.68	28.27	29.69	31.05	32.45	33.95	35.64
33+3	26.79	28.37	29.78	31.14	32.53	34.02	35.70
33+4	26.89	28.47	29.88	31.22	32.61	34.09	35.76
33+5	27.00	28.57	29.97	31.31	32.68	34.16	35.83
33+6	27.10	28.66	30.06	31.39	32.76	34.23	35.89
34+0	27.21	28.76	30.14	31.47	32.83	34.30	35.95
34+1	27.31	28.85	30.23	31.55	32.91	34.36	36.00
34+2	27.41	28.94	30.32	31.63	32.98	34.43	36.06
34+3	27.51	29.04	30.40	31.71	33.05	34.50	36.12
34+4	27.60	29.13	30.49	31.79	33.13	34.56	36.18
34+5	27.70	29.22	30.57	31.87	33.20	34.63	36.24
34+6	27.80	29.31	30.65	31.94	33.27	34.69	36.29
35+0	27.89	29.39	30.74	32.02	33.34	34.76	36.35
35+1	27.99	29.48	30.82	32.10	33.41	34.82	36.41
35+2	28.08	29.57	30.90	32.17	33.48	34.88	36.46
35+3	28.17	29.65	30.98	32.24	33.55	34.94	36.52
35+4	28.26	29.74	31.06	32.32	33.62	35.01	36.57
35+5	28.35	29.82	31.14	32.39	33.68	35.07	36.63
35+6	28.44	29.90	31.21	32.46	33.75	35.13	36.68
36+0	28.53	29.99	31.29	32.53	33.82	35.19	36.74
36+1	28.62	30.07	31.36	32.61	33.88	35.25	36.79
36+2	28.70	30.15	31.44	32.68	33.95	35.31	36.85
36+3	28.79	30.23	31.51	32.75	34.01	35.37	36.90
36+4	28.87	30.31	31.59	32.81	34.07	35.43	36.95
36+5	28.96	30.38	31.66	32.88	34.14	35.48	37.00
36+6	29.04	30.46	31.73	32.95	34.20	35.54	37.05
37+0	29.12	30.54	31.81	33.02	34.26	35.60	37.11
37+1	29.20	30.61	31.88	33.08	34.33	35.66	37.16
37+2	29.28	30.69	31.95	33.15	34.39	35.71	37.21
37+3	29.36	30.76	32.02	33.22	34.45	35.77	37.26
37+4	29.44	30.84	32.09	33.28	34.51	35.83	37.31
37+5	29.52	30.91	32.15	33.34	34.57	35.88	37.36
37+6	29.60	30.98	32.22	33.41	34.63	35.94	37.41
38+0	29.67	31.05	32.29	33.47	34.69	35.99	37.46
38+1	29.75	31.13	32.36	33.53	34.75	36.04	37.51
38+2	29.82	31.20	32.42	33.60	34.80	36.10	37.56
38+3	29.90	31.27	32.49	33.66	34.86	36.15	37.61

## The International Newborn Standards



### Head circumference (Boys)



INTERGROWTH-21<sup>st</sup>



Gestational age (weeks+days)	z scores						
	-3	-2	-1	0	1	2	3
38+4	29.97	31.34	32.56	33.72	34.92	36.20	37.65
38+5	30.05	31.40	32.62	33.78	34.98	36.26	37.70
38+6	30.12	31.47	32.68	33.84	35.03	36.31	37.75
39+0	30.19	31.54	32.75	33.90	35.09	36.36	37.80
39+1	30.26	31.61	32.81	33.96	35.14	36.41	37.84
39+2	30.33	31.67	32.87	34.02	35.20	36.46	37.89
39+3	30.40	31.74	32.94	34.08	35.26	36.52	37.94
39+4	30.47	31.81	33.00	34.14	35.31	36.57	37.98
39+5	30.54	31.87	33.06	34.20	35.36	36.62	38.03
39+6	30.61	31.94	33.12	34.25	35.42	36.67	38.08
40+0	30.68	32.00	33.18	34.31	35.47	36.72	38.12
40+1	30.75	32.06	33.24	34.37	35.53	36.77	38.17
40+2	30.81	32.13	33.30	34.42	35.58	36.82	38.21
40+3	30.88	32.19	33.36	34.48	35.63	36.87	38.26
40+4	30.95	32.25	33.42	34.54	35.68	36.91	38.30
40+5	31.01	32.31	33.48	34.59	35.74	36.96	38.35
40+6	31.08	32.38	33.54	34.65	35.79	37.01	38.39
41+0	31.14	32.44	33.59	34.70	35.84	37.06	38.43
41+1	31.21	32.50	33.65	34.75	35.89	37.11	38.48
41+2	31.27	32.56	33.71	34.81	35.94	37.15	38.52
41+3	31.33	32.62	33.76	34.86	35.99	37.20	38.57
41+4	31.40	32.68	33.82	34.92	36.04	37.25	38.61
41+5	31.46	32.73	33.88	34.97	36.09	37.30	38.65
41+6	31.52	32.79	33.93	35.02	36.14	37.34	38.70
42+0	31.58	32.85	33.99	35.07	36.19	37.39	38.74
42+1	31.64	32.91	34.04	35.13	36.24	37.43	38.78
42+2	31.70	32.97	34.10	35.18	36.29	37.48	38.82
42+3	31.76	33.02	34.15	35.23	36.34	37.53	38.87
42+4	31.82	33.08	34.20	35.28	36.39	37.57	38.91
42+5	31.88	33.14	34.26	35.33	36.43	37.62	38.95
42+6	31.94	33.19	34.31	35.38	36.48	37.66	38.99

<http://intergrowth21.ndog.ox.ac.uk/pt>.

**ANEXO B - INTERGROWTH - Valores de Referência para Perímetro Cefálico em Recém-Nascidos – Para Meninas**

The International Newborn Standards							
							
	<b>Head circumference (Girls)</b>						
Gestational age (weeks+days)	z scores						
	-3	-2	-1	0	1	2	3
33+0	26.15	27.75	29.14	30.46	31.83	33.33	35.07
33+1	26.27	27.86	29.24	30.55	31.92	33.41	35.14
33+2	26.38	27.96	29.34	30.64	32.00	33.48	35.20
33+3	26.49	28.07	29.44	30.73	32.08	33.55	35.27
33+4	26.61	28.17	29.53	30.82	32.16	33.63	35.33
33+5	26.71	28.27	29.62	30.91	32.24	33.70	35.39
33+6	26.82	28.37	29.72	30.99	32.32	33.77	35.45
34+0	26.93	28.47	29.81	31.08	32.39	33.84	35.51
34+1	27.04	28.57	29.90	31.16	32.47	33.90	35.57
34+2	27.14	28.66	29.99	31.24	32.55	33.97	35.63
34+3	27.24	28.76	30.07	31.32	32.62	34.04	35.69
34+4	27.34	28.85	30.16	31.40	32.69	34.11	35.75
34+5	27.44	28.94	30.25	31.48	32.77	34.17	35.80
34+6	27.54	29.03	30.33	31.56	32.84	34.23	35.86
35+0	27.63	29.12	30.41	31.64	32.91	34.30	35.91
35+1	27.73	29.21	30.49	31.71	32.98	34.36	35.97
35+2	27.82	29.29	30.57	31.79	33.04	34.42	36.02
35+3	27.92	29.38	30.65	31.86	33.11	34.48	36.08
35+4	28.01	29.46	30.73	31.93	33.18	34.54	36.13
35+5	28.10	29.55	30.81	32.00	33.24	34.60	36.18
35+6	28.19	29.63	30.88	32.07	33.31	34.66	36.23
36+0	28.27	29.71	30.96	32.14	33.37	34.72	36.28
36+1	28.36	29.79	31.03	32.21	33.44	34.78	36.33
36+2	28.44	29.87	31.11	32.28	33.50	34.83	36.38
36+3	28.53	29.94	31.18	32.35	33.56	34.89	36.43
36+4	28.61	30.02	31.25	32.41	33.62	34.94	36.48
36+5	28.69	30.10	31.32	32.48	33.68	35.00	36.53
36+6	28.77	30.17	31.39	32.54	33.74	35.05	36.58
37+0	28.85	30.24	31.46	32.61	33.80	35.11	36.62
37+1	28.93	30.32	31.52	32.67	33.86	35.16	36.67
37+2	29.01	30.39	31.59	32.73	33.91	35.21	36.71
37+3	29.08	30.46	31.66	32.79	33.97	35.26	36.76
37+4	29.16	30.53	31.72	32.85	34.03	35.31	36.80
37+5	29.23	30.60	31.78	32.91	34.08	35.36	36.85
37+6	29.30	30.66	31.85	32.97	34.13	35.41	36.89
38+0	29.37	30.73	31.91	33.03	34.19	35.46	36.93
38+1	29.45	30.80	31.97	33.08	34.24	35.51	36.98
38+2	29.52	30.86	32.03	33.14	34.29	35.55	37.02
38+3	29.58	30.92	32.09	33.20	34.34	35.60	37.06



## The International Newborn Standards



### Head circumference (Girls)

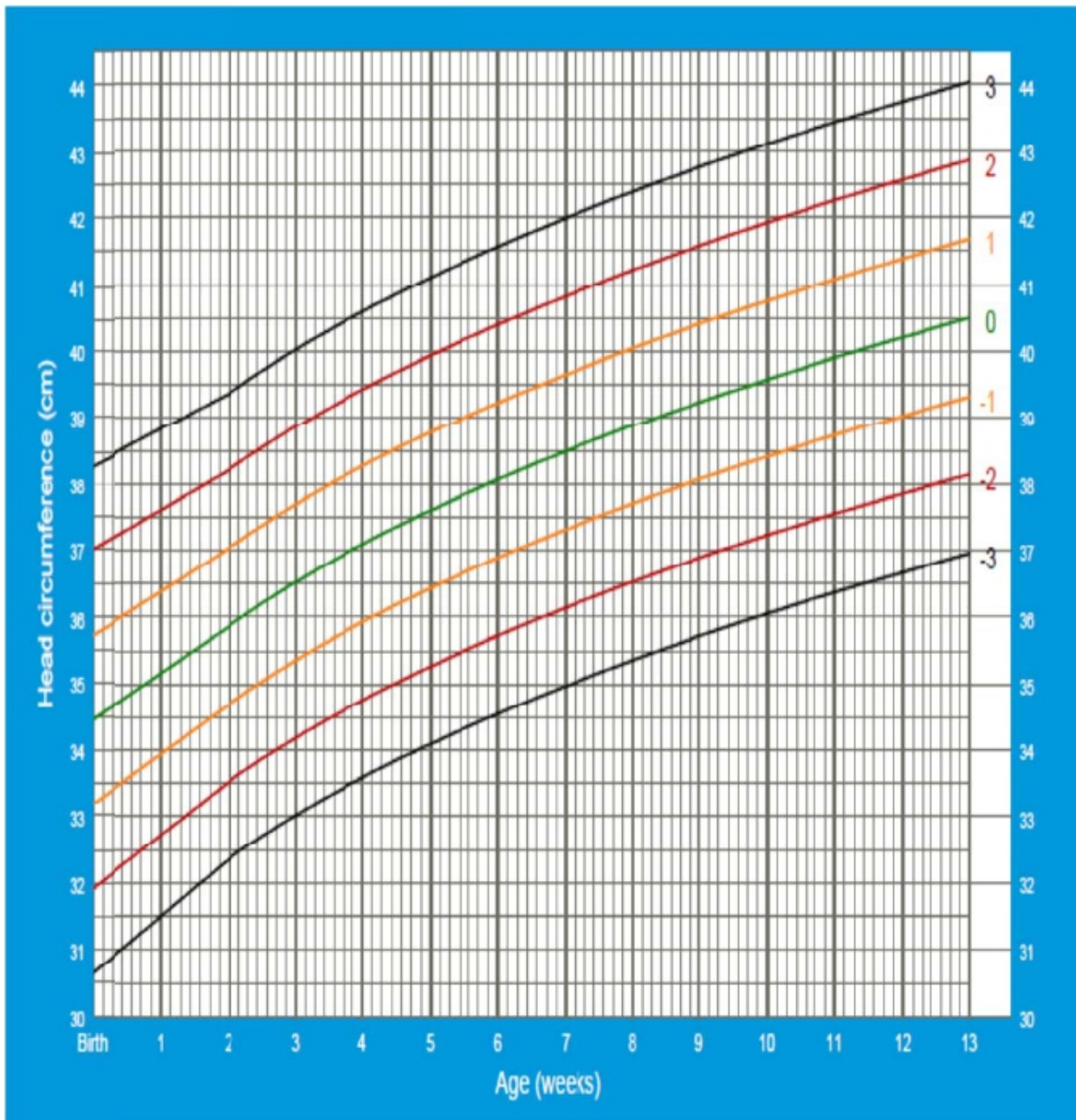
INTERGROWTH-21<sup>st</sup>



Gestational age (weeks+days)	z scores						
	-3	-2	-1	0	1	2	3
38+4	29.65	30.99	32.15	33.25	34.39	35.65	37.10
38+5	29.72	31.05	32.21	33.30	34.44	35.69	37.14
38+6	29.79	31.11	32.27	33.36	34.49	35.74	37.18
39+0	29.85	31.17	32.32	33.41	34.54	35.78	37.22
39+1	29.92	31.23	32.38	33.46	34.59	35.82	37.26
39+2	29.98	31.29	32.43	33.51	34.64	35.87	37.29
39+3	30.04	31.35	32.49	33.56	34.68	35.91	37.33
39+4	30.10	31.41	32.54	33.61	34.73	35.95	37.37
39+5	30.17	31.46	32.59	33.66	34.78	35.99	37.41
39+6	30.23	31.52	32.65	33.71	34.82	36.03	37.44
40+0	30.29	31.57	32.70	33.76	34.86	36.07	37.48
40+1	30.34	31.63	32.75	33.81	34.91	36.11	37.51
40+2	30.40	31.68	32.80	33.85	34.95	36.15	37.55
40+3	30.46	31.74	32.85	33.90	34.99	36.19	37.58
40+4	30.52	31.79	32.90	33.95	35.04	36.23	37.62
40+5	30.57	31.84	32.94	33.99	35.08	36.27	37.65
40+6	30.63	31.89	32.99	34.04	35.12	36.30	37.68
41+0	30.68	31.94	33.04	34.08	35.16	36.34	37.72
41+1	30.73	31.99	33.09	34.12	35.20	36.38	37.75
41+2	30.79	32.04	33.13	34.16	35.24	36.41	37.78
41+3	30.84	32.09	33.18	34.21	35.28	36.45	37.81
41+4	30.89	32.14	33.22	34.25	35.32	36.48	37.84
41+5	30.94	32.18	33.26	34.29	35.35	36.52	37.87
41+6	30.99	32.23	33.31	34.33	35.39	36.55	37.90
42+0	31.04	32.28	33.35	34.37	35.43	36.59	37.93
42+1	31.09	32.32	33.39	34.41	35.46	36.62	37.96
42+2	31.14	32.37	33.43	34.45	35.50	36.65	37.99
42+3	31.18	32.41	33.48	34.49	35.54	36.68	38.02
42+4	31.23	32.45	33.52	34.52	35.57	36.72	38.05
42+5	31.28	32.50	33.56	34.56	35.60	36.75	38.07
42+6	31.32	32.54	33.60	34.60	35.64	36.78	38.10

<http://intergrowth21.ndog.ox.ac.uk/pt>.

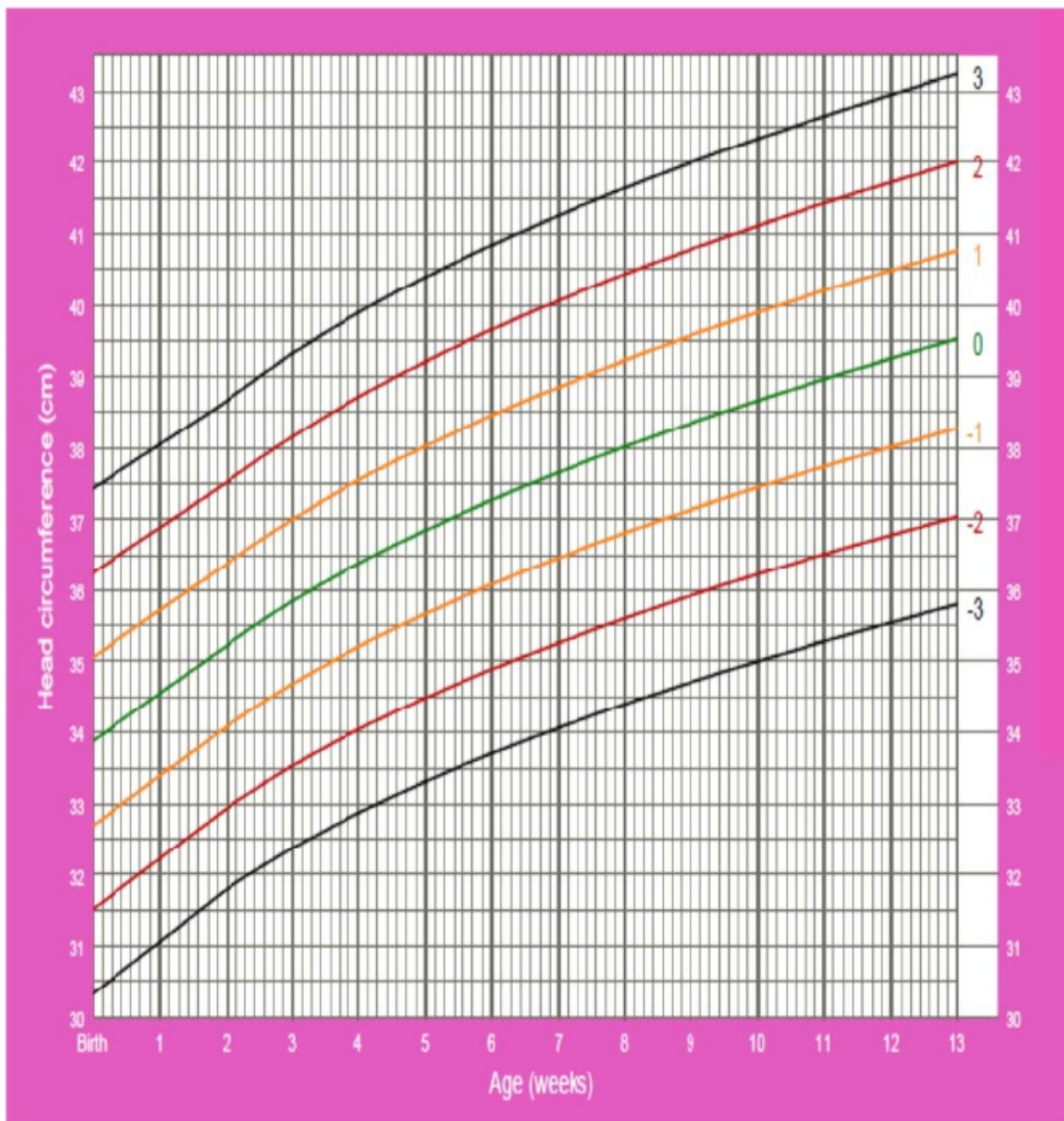
**ANEXO C – Padrões de Crescimento da OMS para meninos - Perímetro Cefálico**  
(Z SCORE, RN até 13 semanas)



FONTE: OMS. PERÍMETRO CEFÁLICO POR IDADE. DISPONÍVEL EM:  
[HTTP://WWW.WHO.INT/CHILDGROWTH/STANDARDS/HC\\_FOR\\_AGE/EN/](http://www.who.int/childgrowth/standards/hc_for_age/en/)



**ANEXO D – Padrões de crescimento da OMS para meninas - Perímetro Cefálico**  
(Z SCORE, RN até 13 semanas)



FONTE: OMS. PERÍMETRO CEFÁLICO POR IDADE. DISPONÍVEL EM:  
[HTTP://WWW.WHO.INT/CHILDGROWTH/STANDARDS/HC\\_FOR\\_AGE/EN/](http://www.who.int/childgrowth/standards/hc_for_age/en/)

## ANEXO E- Parecer Consubstanciado do CEP da ME-UFRJ



MATERNIDADE ESCOLA DA  
UNIVERSIDADE FEDERAL DO  
RIO DE JANEIRO/ ME-UFRJ



### PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

#### DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

**Título da Pesquisa:** Infecção pelo vírus Zika em uma coorte de gestantes e seus conceptos

**Pesquisador:** Antonio José Ledo Alves da Cunha

**Área Temática:**

**Versão:** 2

**CAAE:** 55465616.0.0000.5275

**Instituição Proponente:** Maternidade Escola da Universidade Federal do Rio de Janeiro

**Patrocinador Principal:** Maternidade-Escola da UFRJ  
Instituto de Puericultura e Pediatria Martagão Gesteira - RJ  
Hospital Copa DOr

#### DADOS DO PARECER

**Número do Parecer:** 1.541.109

#### Apresentação do Projeto:

Trata-se de uma emenda ao projeto intitulado "Infecção pelo vírus Zika em uma coorte de gestantes e seus conceptos", que se refere a um estudo proposto por Pesquisadores do Instituto de Puericultura e Pediatria Martagão Gesteira-IPPMG - UFRJ, pesquisadores da Maternidade Escola-UFRJ e pesquisadores do Hospital Copa DOr. Possui um desenho de coorte prospectivo, com caso controle aninhado. Com desenho bem estruturado com todas as variáveis calculadas e bem delimitadas. Citava na primeira versão do projeto que realizaria o armazenamento das amostras biológicas em biorrepositório/biobanco, e agora com a emenda proposta, optou por referenciar apenas "biorrepositório" para armazenamento das amostras biológicas a que será realizado no laboratório do Instituto D'Or de Pesquisa e Ensino (IDOR), para a realização das avaliações de biologia molecular e outros estudos relativo ao projeto, comprometendo-se a seguir os requerimentos da Resolução CNS 441/2011. O tamanho da amostra será determinado por conveniência, correspondendo ao número de participantes incluídos enquanto o estudo estiver admitindo novos participantes na coorte. Espera-se incluir pelo menos 250 gestantes com casos confirmados de infecção pelo vírus Zika e pelo menos 250 gestantes de casos suspeitos, porém não confirmados, que servirão como caso-controle. GERENCIAMENTO E PROTEÇÃO DOS DADOS - O meio de coleta de dados do estudo são as Fichas de Relato de Casos (FRC) eletrônicas, utilizando-

**Endereço:** Rua das Laranjeiras, 180

**Bairro:** Laranjeiras

**CEP:** 22.240-003

**UF:** RJ

**Município:** RIO DE JANEIRO

**Telefone:** (21)2556-9747

**Fax:** (21)2205-9064

**E-mail:** cep@me.ufrj.br



**MATERNIDADE ESCOLA DA  
UNIVERSIDADE FEDERAL DO  
RIO DE JANEIRO/ ME-UFRJ**



Continuação do Parecer: 1.541.109

se Sistemas de Gerenciamento de Dados, como o Sistema Epimed Monitor® (Epimed Solutions, Rio de Janeiro, RJ), uma ferramenta on line específica para gestão de informações em unidades de terapia intensiva neonatais e pediátricas e o REDCap® (Research Electronic Data Capture, Vanderbilt University, EUA), um sistema de gerenciamento de informações eletrônicas. As funcionalidades do sistema incluirão: registro de pacientes, inserção de dados, limpeza dos dados e exportação para análise estatística. Os dados são inseridos no sistema pelas equipes dos centros participante e coparticipantes. Todos os formulários são assinados eletronicamente pelos investigadores principais ou pessoas delegadas. ANÁLISE DOS DADOS - Serão utilizados os recursos da estatística descritiva, apresentando-se os dados em tabelas de frequências ou proporções, gráficos e outras formas de apresentação dos dados. As variáveis contínuas serão apresentadas na forma de médias  $\pm$  desvio padrão ou de mediana (intervalo interquartil), enquanto as variáveis categóricas serão apresentadas na forma de proporções. Quando pertinente, as variáveis poderão ser comparadas entre grupos com os testes do qui-quadrado, exato de Fisher, Mann-Whitney, t de Student ou ainda ANOVA, dependendo da interpretação clínica desejada e do comportamento das variáveis. O nível de significância será sempre estabelecido em 5%. Intervalos de confiança de 95% serão calculados sempre que aplicáveis. Correlação de Spearman poderá ser usada para avaliar correlações. Para avaliar a relação entre variáveis e os desfechos de interesse poderão ser utilizados modelos de regressão logística passo a passo, ajustando-se para potenciais fatores de confusão. Somente as variáveis associadas com um  $p < 0,1$  serão incluídas no modelo final.

**Objetivo da Pesquisa:**

Os já descritos no parecer anterior.

**Avaliação dos Riscos e Benefícios:**

Os já descritos no parecer anterior.

**Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:**

Estudo de duração pretendida 2016 a 2019. O orçamento está projetado para o suporte total da pesquisa, que será buscado junto a agências de fomento e órgãos do governo. As instituições participantes têm orçamento próprio para desenvolver o projeto em suas fase iniciais sem recursos externos. Este projeto já foi submetido ao CNPq (Edital Universal 2016). Todos os critérios de elegibilidade de inclusão e exclusão para os casos e controles ficam claros e muito bem definidos no método.

**Endereço:** Rua das Laranjeiras, 180

**Bairro:** Laranjeiras

**CEP:** 22.240-003

**UF:** RJ

**Município:** RIO DE JANEIRO

**Telefone:** (21)2556-9747

**Fax:** (21)2205-9064

**E-mail:** cep@me.ufrj.br





MATERNIDADE ESCOLA DA  
UNIVERSIDADE FEDERAL DO  
RIO DE JANEIRO/ ME-UFRJ



Continuação do Parecer: 1.541.109

**Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:**

As alterações solicitadas na emenda foram realizadas nas páginas 47 e 48 do projeto original e também no TCLE.

**Recomendações:**

Incluir os pesquisadores que faltam no projeto e na plataforma Brasil.

**Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:**

Não existem.

**Considerações Finais a critério do CEP:**

- 1 - De acordo com o item VII da Resolução CNS n.º 466/12, o pesquisador deverá apresentar relatórios anuais (parciais ou finais, em função da duração da pesquisa).
- 2 - Eventuais emendas (modificações) ao protocolo devem ser apresentadas, com justificativa, ao CEP de forma clara e sucinta, identificando a parte do protocolo a ser modificada.

**Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:**

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_703239.pdf	04/05/2016 17:16:16		Aceito
Outros	Emenda.pdf	04/05/2016 17:15:28	Jaqueline Rodrigues Robaina	Aceito
Declaração de Pesquisadores	7f_Declaracao_informacoes_publicacao_resultados.pdf	25/04/2016 13:43:46	Jaqueline Rodrigues Robaina	Aceito
Outros	0_Carta_de_submissao.pdf	25/04/2016 13:43:23	Jaqueline Rodrigues Robaina	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	3_Protocolo_Coorte_Zika_25abr2016.pdf	25/04/2016 13:43:00	Jaqueline Rodrigues Robaina	Aceito
Outros	1_Sumario.pdf	25/04/2016 13:41:08	Jaqueline Rodrigues Robaina	Aceito
Declaração de Pesquisadores	7a_Processo_obtencao_TCLE.pdf	25/04/2016 13:40:16	Jaqueline Rodrigues Robaina	Aceito
Declaração de Pesquisadores	7c_Declaracao_infratestrutura.pdf	25/04/2016 13:39:53	Jaqueline Rodrigues Robaina	Aceito
Declaração de Pesquisadores	7d_Declaracao_confidencialidade_participante.pdf	25/04/2016 13:39:21	Jaqueline Rodrigues Robaina	Aceito
Declaração de Pesquisadores	7g_Termo_compromisso_utilizacao_dados.pdf	25/04/2016 13:38:53	Jaqueline Rodrigues Robaina	Aceito
Outros	8_CV_Lattes_Antonio_Ledo.pdf	25/04/2016 13:38:24	Jaqueline Rodrigues Robaina	Aceito

**Endereço:** Rua das Laranjeiras, 180

**Bairro:** Laranjeiras

**CEP:** 22.240-003

**UF:** RJ

**Município:** RIO DE JANEIRO

**Telefone:** (21)2556-9747

**Fax:** (21)2205-9064

**E-mail:** cep@me.ufrj.br



MATERNIDADE ESCOLA DA  
UNIVERSIDADE FEDERAL DO  
RIO DE JANEIRO/ ME-UFRJ



Continuação do Parecer: 1.541.109

TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	4_TCLE_v1_12abr2016.pdf	25/04/2016 13:34:03	Jaqueline Rodrigues Robaina	Aceito
Declaração de Pesquisadores	7e_Necessidade_treinamento_de_pessoal.pdf	25/04/2016 13:32:29	Jaqueline Rodrigues Robaina	Aceito
Declaração de Pesquisadores	7h_Declaracao_amostras.pdf	25/04/2016 13:31:59	Jaqueline Rodrigues Robaina	Aceito
Cronograma	5_Cronograma.pdf	25/04/2016 13:31:33	Jaqueline Rodrigues Robaina	Aceito
Outros	2_Resumo_Protocolo_25abr2016.pdf	25/04/2016 13:28:16	Jaqueline Rodrigues Robaina	Aceito
Declaração de Pesquisadores	7b_Termo_compromisso_pesquisador.pdf	25/04/2016 13:27:30	Jaqueline Rodrigues Robaina	Aceito
Folha de Rosto	folhaDeRostoZika.pdf	25/04/2016 13:24:57	Jaqueline Rodrigues Robaina	Aceito

**Situação do Parecer:**

Aprovado

**Necessita Apreciação da CONEP:**

Não

RIO DE JANEIRO, 12 de Maio de 2016

---

**Assinado por:**  
**Ivo Basílio da Costa Júnior**  
**(Coordenador)**

**Endereço:** Rua das Laranjeiras, 180  
**Bairro:** Laranjeiras **CEP:** 22.240-003  
**UF:** RJ **Município:** RIO DE JANEIRO  
**Telefone:** (21)2556-9747 **Fax:** (21)2205-9064 **E-mail:** cep@me.ufrj.br

## ANEXO F – Parecer Consubstanciado CEP Hospital Copa Dor

## ANEXO F

HOSPITAL COPA DOR


**PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP**

Elaborado pela Instituição Coparticipante

**DADOS DO PROJETO DE PESQUISA****Título da Pesquisa:** Infecção pelo vírus Zika em uma coorte de gestantes e seus conceptos**Pesquisador:** Antonio José Ledo Alves da Cunha**Área Temática:****Versão:** 2**CAAE:** 55465616.0.3001.5249**Instituição Proponente:** Maternidade Escola da Universidade Federal do Rio de Janeiro**Patrocinador Principal:** Maternidade-Escola da UFRJ  
Instituto de Puericultura e Pediatria Martagão Gesteira - RJ  
Hospital Copa DOR**DADOS DO PARECER****Número do Parecer:** 2.147.600**Apresentação do Projeto:**

Estudo de coorte prospectiva, com caso controle aninhado.

Serão estudados de modo consecutivo todas as gestantes e seus conceptos, respeitados os critérios de inclusão e exclusão. As gestantes, a partir do início de seu acompanhamento na ME-UFRJ até um ano após o parto. Os recém-nascidos, a partir do nascimento até 3 anos completos.

O tamanho da amostra será determinado pelo período de recrutamento do estudo, porém espera-se incluir pelo menos 250 gestantes com casos confirmados de infecção pelo vírus Zika e pelo menos 500 gestantes no grupo controle.

**Critério de Inclusão:**

Para os casos

- gestantes cujos exames laboratoriais venham a indicar a possibilidade de infecção pelo vírus Zika (casos suspeitos ou confirmados)
- gestantes cujos conceptos abortados ou natimortos venham a apresentar resultados laboratoriais ou anatomopatológicos sugestivos de infecção pelo vírus Zika (casos suspeitos ou confirmados)
- gestantes cujos recém-nascidos apresentem exames laboratoriais que indiquem a possibilidade

**Endereço:** Rua Figueiredo Magalhães, 875**Bairro:** Copacabana**CEP:** 22.031-010**UF:** RJ**Município:** RIO DE JANEIRO**Telefone:** (21)2545-3792**Fax:** (21)2548-6610**E-mail:** cepcopador@copador.com.br

## HOSPITAL COPA DOR



Continuação do Parecer: 2.147.600

de infecção pelo vírus Zika (casos suspeitos ou confirmados)

- todos os recém-nascidos das gestantes incluídas na coorte
- assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE)

Para os controles

- gestantes que não apresentem sinais, sintomas ou história clínica compatível com o diagnóstico de infecção pelo vírus E cujos exames laboratoriais afastem de modo conclusivo a infecção pelo vírus Zika (caso descartado)
- assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE)

**Critério de Exclusão:**

Para os casos

- casos suspeitos que tenham o diagnóstico de infecção pelo vírus Zika descartado, de acordo com os critérios propostos pelo "Protocolo de vigilância e resposta à ocorrência de microcefalia e/ou alterações do Sistema Nervoso Central (SNC)", versão 2, do Ministério da Saúde de março de 2016 (Quadro 1) E que não tenham sido selecionados para fazer parte do grupo controle (estudo caso-controle)

Para os controles

- casos elegíveis excluídos (casos descartados)
- gestantes com diagnóstico clínico/laboratorial de outras infecções congênitas do grupo STORCH

**Metodologia Proposta:**

Exames de imagem - A ultrassonografia (US) fetal pode não detectar microcefalia ou calcificações intracranianas até o final do segundo ou início do terceiro trimestre de gravidez, não sendo indicada, portanto, no primeiro trimestre. Recomenda-se uma primeira avaliação ultrassonográfica entre a 18ª e a 20ª semanas de gestação tanto para CASOS como para CONTROLES, podendo ser realizadas avaliações seriadas após esta idade gestacional ou quando houver casos suspeitos ou confirmados de infecção pelo vírus Zika durante a gestação.

A equipe de pesquisa poderá recomendar também a realização de uma Ressonância Magnética (RM) fetal, a ser realizada no Instituto D'Or de Pesquisa e Ensino (IDOR)

**Objetivo da Pesquisa:**

Objetivo geral: Estudar uma coorte de gestantes com quadros suspeitos ou confirmados de

**Endereço:** Rua Figueiredo Magalhães, 875

**Bairro:** Copacabana

**CEP:** 22.031-010

**UF:** RJ

**Município:** RIO DE JANEIRO

**Telefone:** (21)2545-3792

**Fax:** (21)2548-6610

**E-mail:** cepcopador@copador.com.br

## HOSPITAL COPA DOR



Continuação do Parecer: 2.147.600

infecção pelo vírus Zika, visando conhecer melhor suas consequências sobre as gestantes e seus conceitos quanto a aspectos epidemiológicos, clínicos, laboratoriais, de imagem, genéticos, histopatológicos, prognósticos e econômicos.

**Objetivos específicos:**

- Descrever a incidência de casos sintomáticos e assintomáticos, na gestante e seus conceitos;
- Descrever a incidência de abortamentos e óbitos fetais;
- Descrever a incidência de microcefalia e outras alterações congênitas;
- Descrever as alterações clínicas e laboratoriais específicas na gestante e seus conceitos até três anos de idade;
- Identificar a presença do vírus no leite materno, através da pesquisa direta (cultura) ou biomolecular (PCR);
- Identificar o genoma do vírus Zika nos casos em que este foi isolado;
- Identificar co-deteção ou co-infecção por outros agentes infecciosos em geral e em especial pelo grupo STORCH (sífilis, toxoplasmose, rubéola, citomegalovírus e herpes simplex) e descrever as alterações associadas;
- Identificar alterações citogenéticas em RN com microcefalia e/ou alterações de sistema nervoso central suspeitas de infecção congênita;
- Descrever as alterações de imagem características por ultrassonografia (US) no feto e no recém-nascido (RN);
- Descrever as alterações de imagem características por ressonância magnética (RM) nos fetos;
- Descrever as alterações de imagem características por ressonância magnética (RM) ou tomografia computadorizada (TC) no recém-nascido (RN);
- Descrever as alterações de imagem por RM ou TC com 1 e 3 anos de idade;
- Avaliar a expressão de transportadores placentários de nutrientes (glicose, aminoácidos e lipídeos) e de fármacos (transportadores ABC) pelas técnicas de qPCR, imunohistoquímica/Western blot;
- Analisar a resposta imunológica e inflamatória placentária e em membranas fetais a termo com diagnóstico de microcefalia confirmada, utilizando as técnicas de citometria de fluxo/Rt-PCR e imunohistoquímica;
- Avaliar as concentrações plasmáticas de nutrientes (glicose, aminoácidos e lipídeos) no feto e na gestante, para se descrever se existe uma deficiência placentária em transportar nutrientes a termo;

**Endereço:** Rua Figueiredo Magalhães, 875  
**Bairro:** Copacabana **CEP:** 22.031-010  
**UF:** RJ **Município:** RIO DE JANEIRO  
**Telefone:** (21)2545-3792 **Fax:** (21)2548-6610 **E-mail:** cepcopador@copador.com.br



**HOSPITAL COPA DOR**

Continuação do Parecer: 2.147.600

- Correlacionar os achados placentários com dados de ultrassom durante a gestação, assim como com as alterações congênitas;
- Descrever as alterações histopatológicas observadas na placenta e nos tecidos de abortamentos e óbitos (fetais, neonatais e pediátricos);
- Identificar o possível neurotropismo viral para o nervo auditivo através da realização de PCR para o vírus Zika em peças anatômicas obtidas de abortamentos e óbitos (fetais e neonatais);
- Avaliar a função auditiva através da realização de otoemissões acústicas e do BERA (Brainstem Evoked Response Audiometry) e descrever as alterações encontradas;
- Avaliar o desenvolvimento geral e neuro-psicomotor das crianças até 3 anos de idade e descrever as alterações encontradas;
- Avaliar as repercussões psicossociais e econômicas nas gestantes e suas famílias durante o período de estudo;
- Avaliar as condições emocionais e de enfrentamento de gestantes com infecção pelo vírus Zika: possibilidades de intervenção e repercussões na saúde mental e no desenvolvimento infantil;
- Investigar indicadores emocionais de saúde mental materna e paterna (estresse, ansiedade e depressão) de casais com diagnóstico de malformação fetal ao longo do ciclo gravídico-puerperal;
- Investigar indicadores do processo de enfrentamento (estratégias de enfrentamento) do diagnóstico de malformação fetal;
- Investigar possíveis associações entre os indicadores emocionais e as estratégias de enfrentamento frente ao diagnóstico de malformação fetal;
- Investigar associações entre os indicadores emocionais, de enfrentamento e desfechos no pós-parto em termos de depressão pós-parto e atrasos de desenvolvimento infantil;
- Investigar a eficácia de intervenções (terapias complementares ou ações psicoeducacionais) para o manejo do estresse e controle da ansiedade diante do impacto emocional do diagnóstico de malformação através da análise de medidas de biomarcadores, como pressão arterial e níveis de cortisol, por ex.;
- Analisar condições gerais de desenvolvimento de crianças nascidas com malformações

**Endereço:** Rua Figueiredo Magalhães, 875**Bairro:** Copacabana**CEP:** 22.031-010**UF:** RJ**Município:** RIO DE JANEIRO**Telefone:** (21)2545-3792**Fax:** (21)2548-6610**E-mail:** cepcopador@copador.com.br

## HOSPITAL COPA DOR



Continuação do Parecer: 2.147.600

congênitas a partir da investigação

**Avaliação dos Riscos e Benefícios:**

**Riscos:**

Não há riscos significativos previstos para o estudo. Os desconfortos que podem ocorrer são aqueles relacionados a uma retirada normal de sangue para exame, como dor e formação de um hematoma no local, porém, enquanto a gestante e seu concepto estiverem internados, muito provavelmente as amostras que necessitamos para o estudo serão colhidas juntamente com os exames colhidos rotineiramente e que teriam de ser feitos para acompanhar o tratamento. O exame de RM pode trazer algum incômodo pela demora, pela posição deitada e pelo barulho. A criança após um mês de idade, talvez precise de uma sedação leve para realizar a RM, que será feita por médicos especializados. A coleta de líquido cefalorraquidiano poderá trazer algum desconforto momentâneo, mas que é bem tolerado e de baixo risco para os recém-nascidos. Este estudo não implica em outros riscos ou desconfortos além dos descritos acima, nem em qualquer modificação do tratamento empregado ou administração de medicamentos experimentais. Os procedimentos adotados nesta pesquisa obedecem aos Critérios da Ética em Pesquisa com Seres Humanos conforme Resolução no. 466/2012, do Conselho Nacional de Saúde. Nenhum dos procedimentos usados oferece riscos a dignidade dos participantes.

**Benefícios:**

Este estudo pode trazer benefícios diretos e indiretos para os participantes na medida em que receberão uma atenção e acompanhamento com mais exames do que fariam rotineiramente. Poderão ser diagnosticadas precocemente doenças e alterações nos exames que serão feitos, na RM e na avaliação neuropsicológica da criança, o que pode ajudar no tratamento e no acompanhamento do paciente após a alta hospitalar. Além disso, este estudo ajudará a compreender os fatores de risco associados a infecção pelo vírus Zika e as alterações causadas em longo prazo, contribuindo para intervenções futuras em outras gestantes e recém-nascidos com história de infecção pelo vírus Zika.

**Endereço:** Rua Figueiredo Magalhães, 875  
**Bairro:** Copacabana **CEP:** 22.031-010  
**UF:** RJ **Município:** RIO DE JANEIRO  
**Telefone:** (21)2545-3792 **Fax:** (21)2548-6610 **E-mail:** cepcopador@copador.com.br

## HOSPITAL COPA DOR



Continuação do Parecer: 2.147.600

**Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:**

Trata-se da emenda número 2 ao protocolo cuja finalidade é ajustar a inclusão de novos profissionais, inclusão de novo centro participante, adequações realizadas no projeto (critérios de inclusão e exclusão).

**Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:**

Todos os termos foram apresentados.

**Recomendações:**

Não existem recomendações.

**Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:**

Não existem pendências.

**Considerações Finais a critério do CEP:**

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_908971E1.pdf	25/04/2017 14:03:23		Aceito
Outros	Curriculos_Lattes_emenda2.pdf	25/04/2017 14:00:11	Jaqueline Rodrigues Robaina	Aceito
Outros	Termo_de_Anuencia_UNIRIO.pdf	25/04/2017 13:42:31	Jaqueline Rodrigues Robaina	Aceito
Outros	Emenda2_Zika.pdf	25/04/2017 13:41:04	Jaqueline Rodrigues Robaina	Aceito
Outros	Protocolo_Coorte_Zika_emenda.pdf	25/04/2017 13:40:31	Jaqueline Rodrigues Robaina	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_v2_25abr2017.pdf	25/04/2017 13:39:51	Jaqueline Rodrigues Robaina	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Protocolo_Coorte_Zika_atual.pdf	25/04/2017 13:39:26	Jaqueline Rodrigues Robaina	Aceito
Declaração de Pesquisadores	7f_Declaracao_informacoes_publicacao_resultados.pdf	25/04/2016 13:43:46	Jaqueline Rodrigues Robaina	Aceito
Outros	0_Carta_de_submissao.pdf	25/04/2016 13:43:23	Jaqueline Rodrigues Robaina	Aceito
Outros	1_Sumario.pdf	25/04/2016 13:41:08	Jaqueline Rodrigues Robaina	Aceito
Declaração de	7a_Processo_obtencao_TCLE.pdf	25/04/2016	Jaqueline Rodrigues	Aceito

**Endereço:** Rua Figueiredo Magalhães, 875

**Bairro:** Copacabana

**CEP:** 22.031-010

**UF:** RJ

**Município:** RIO DE JANEIRO

**Telefone:** (21)2545-3792

**Fax:** (21)2548-6610

**E-mail:** cepcopador@copador.com.br

## HOSPITAL COPA DOR



Continuação do Parecer: 2.147.600

Pesquisadores	7a_Processo_obtencao_TCLE.pdf	13:40:16	Robaina	Aceito
Declaração de Pesquisadores	7c_Declaracao_infraestrutura.pdf	25/04/2016 13:39:53	Jaqueline Rodrigues Robaina	Aceito
Declaração de Pesquisadores	7d_Declaracao_confidencialidade_participante.pdf	25/04/2016 13:39:21	Jaqueline Rodrigues Robaina	Aceito
Declaração de Pesquisadores	7g_Termo_compromisso_utilizacao_dados.pdf	25/04/2016 13:38:53	Jaqueline Rodrigues Robaina	Aceito
Outros	8_CV_Lattes_Antonio_Ledo.pdf	25/04/2016 13:38:24	Jaqueline Rodrigues Robaina	Aceito
Declaração de Pesquisadores	7e_Necessidade_treinamento_de_pessoal.pdf	25/04/2016 13:32:29	Jaqueline Rodrigues Robaina	Aceito
Declaração de Pesquisadores	7h_Declaracao_amstras.pdf	25/04/2016 13:31:59	Jaqueline Rodrigues Robaina	Aceito
Cronograma	5_Cronograma.pdf	25/04/2016 13:31:33	Jaqueline Rodrigues Robaina	Aceito
Declaração de Pesquisadores	7b_Termo_compromisso_pesquisador.pdf	25/04/2016 13:27:30	Jaqueline Rodrigues Robaina	Aceito
Folha de Rosto	folhaDeRostoZika.pdf	25/04/2016 13:24:57	Jaqueline Rodrigues Robaina	Aceito

**Situação do Parecer:**

Aprovado

**Necessita Apreciação da CONEP:**

Não

RIO DE JANEIRO, 29 de Junho de 2017

Assinado por:  
DENILSON CAMPOS DE ALBUQUERQUE  
(Coordenador)

**Endereço:** Rua Figueiredo Magalhães, 875  
**Bairro:** Copacabana **CEP:** 22.031-010  
**UF:** RJ **Município:** RIO DE JANEIRO  
**Telefone:** (21)2545-3792 **Fax:** (21)2548-6610 **E-mail:** cepcopador@copador.com.br

**APÊNDICE A – Termo De Consentimento Livre E Esclarecido****APÊNDICE A - TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO****Número do Protocolo:** 001/2016**Título do Protocolo:** **INFECÇÃO PELO VÍRUS ZIKA EM UMA COORTE DE GESTANTES E SEUS CONCEPTOS****Pesquisadores Responsáveis:** **ANTONIO JOSÉ LEDO ALVES DA CUNHA, MD, PhD**  
FACULDADE DE MEDICINA DA UFRJ (DEPARTAMENTO DE PEDIATRIA)  
INSTITUTO DE PUERICULTURA E PEDIATRIA MARTAGÃO GESTEIRA (UI**JOFFRE AMIM JUNIOR, MD, PhD**  
FACULDADE DE MEDICINA DA UFRJ  
(DEPARTAMENTO DE GINECOLOGIA E OBSTETRÍCIA)  
MATERNIDADE ESCOLA DA UFRJ**Leia este documento cuidadosamente**

Estamos convidando você e sua criança quando ela nascer para participar de uma pesquisa clínica porque precisamos conhecer melhor o que acontece durante a gestação a você e ao seu bebê se ocorrer uma infecção pelo vírus Zika. A participação em uma pesquisa clínica é voluntária. Antes de decidir se você e sua criança devem participar, você deve entender por que a pesquisa está sendo realizada e o que ela envolve. Por favor, leia este documento cuidadosamente e leve o tempo que precisar para decidir. Pergunte ao pesquisador ou a equipe da pesquisa quaisquer dúvidas que você possa ter. Participar em uma pesquisa não faz parte dos cuidados médicos de rotina para você e sua criança, embora seja importante que você saiba que, caso concorde em participar, todos os cuidados médicos de rotina que você teria se não participasse, você também terá durante a pesquisa.

**Por que esta pesquisa está sendo realizada?**

Neste hospital estamos realizando uma pesquisa sobre infecção pelo vírus Zika em um grupo de gestantes, seus bebês (antes de nascerem e após o nascimento até os três anos de idade) e gostaríamos de convidá-la e sua criança a participarem de modo voluntário.

O motivo que nos levou a estudar este problema deve-se ao grande número de casos de microcefalia (cabeça muito pequena) que vem sendo associada ao surto de

infecção pelo vírus Zika em gestantes. Em face desta infecção, podem ocorrer microcefalia e/ou outras malformações ainda pouco conhecidas, que podem ter graves consequências para os bebês. Ainda se sabe muito pouco sobre esta infecção: quantas gestantes pegam a infecção e não transmitem para os bebês, quantas transmitem, como transmitem, qual o impacto para o bebê dependendo da idade gestacional, como reconhecer precocemente os bebês acometidos, como melhor ajudá-los após o nascimento. Tudo isso faz com que seja importante a pesquisa sobre o comportamento desta infecção em gestantes e o estudo da microcefalia e de outras malformações congênitas quando elas acontecerem nos bebês.

**OBJETIVO DO ESTUDO:** Estudar um grupo de gestantes com quadros suspeitos ou confirmados de infecção pelo vírus Zika, visando conhecer melhor suas consequências sobre as gestantes e seus filhos.

#### **Como será a minha participação e a do meu bebê?**

Logo que você começar o pré-natal na Maternidade Escola, em qualquer momento da gestação, ou caso você se interne para o nascimento do seu bebê, ou até em casos de abortamento, você poderá ser convidada para participar do estudo. Caso você não tenha nenhum sintoma de infecção pelo vírus Zika, mesmo assim você poderá ser convidada a participar se verificarmos que você teve uma infecção assintomática (sem sintomas, sem saber), mas os exames de sorologia indicaram que houve contato com o vírus Zika. Caso os exames sejam positivos para Zika ou a partir do momento em que você apresentar sintomas de infecção pelo vírus Zika ou ainda se os médicos suspeitarem que o seu bebê está desenvolvendo um quadro de microcefalia, você e seu bebê serão convidados a participar do estudo como pessoas que tiveram infecção pelo vírus Zika. Caso os exames sejam negativos para Zika, ainda assim você poderá ser convidada para participar em um grupo que vai servir de comparação (controle) com as gestantes que tiveram infecção.

Sua participação é voluntária, isto é, ela não é obrigatória e você tem plena autonomia para decidir se quer ou não participar, bem como retirar sua participação a qualquer momento. Você ou o seu bebê não serão prejudicados de nenhuma maneira caso decida não consentir com sua participação, ou desistir da mesma. Contudo, ela é muito importante para a execução da pesquisa.



**Posso mudar de ideia?**

Você pode concordar agora em participar e mudar de ideia mais tarde. Você pode interromper a sua participação e de sua criança na pesquisa a qualquer momento. Sua decisão não afetará os seus cuidados regulares nem os de sua criança, nem afetará o recebimento de todos os cuidados, medicamentos e equipamentos que vocês deveriam estar recebendo.

**O que acontece durante a pesquisa?****EXPLICAÇÃO DOS PROCEDIMENTOS**

Os procedimentos que iremos realizar serão explicados a seguir.

**I – DURANTE A GRAVIDEZ:**

**Dados da mãe e da gestação** - Colheremos alguns dados registrados no prontuário, como informações demográficas, sinais e sintomas apresentados e resultados de alguns exames. Precisamos de sua autorização para extrair estes dados do prontuário, respeitando a confidencialidade e o sigilo das informações, conforme esclarecemos neste termo alguns parágrafos a seguir. Também faremos algumas perguntas a você sobre a sua saúde e a gestação atual.

**Exames laboratoriais** - Serão realizados os testes específicos para infecção pelo vírus Zika que incluem a coleta de amostra de sangue até o 5º dia do início dos sintomas e urina até o 28º dia do início dos sintomas para a realização do teste chamado PCR para Zika. Se você não tiver sintomas, ainda assim vamos colher exames de sangue para investigar se você teve uma infecção assintomática pelo vírus Zika. Isto será feito em até três vezes durante a gestação (no primeiro, segundo e terceiro trimestres). Como a infecção pelo vírus Zika é parecida com outras infecções, também realizaremos a avaliação para as infecções pelo vírus da dengue e chikungunya, além de outras doenças (Toxoplasmose, Sífilis, Rubéola, Citomegalovírus e Herpes, entre outros). Todos os outros exames de sangue colhidos de rotina no pré-natal também serão feitos.

**Ultrassonografia** - Será realizada uma primeira avaliação ultrassonográfica entre a 18ª e a 20ª semanas de gestação, podendo ser realizadas outras avaliações após esta idade gestacional ou quando houver casos suspeitos ou confirmados de infecção pelo vírus Zika durante a gestação.

**Ressonância magnética** - Em alguns casos, a equipe de pesquisa poderá recomendar a realização de uma Ressonância Magnética (RM) fetal, isto é, do seu bebê enquanto ele ainda está em sua barriga. O exame de ressonância magnética é realizado em uma sala especialmente preparada onde fica o aparelho. A RM não usa raios X, ou seja, não é um exame nocivo nem a sua saúde nem a de seu bebê. Você deitará em uma cama que se move para dentro de um pequeno “túnel” do aparelho, mas você poderá ver o lado de fora. O exame faz um barulho alto, mas não gera dor. É muito importante ficar deitada sem se mexer durante todo o exame. Na ocasião do exame de RM, antes de entrar na sala de exame, você preencherá um questionário de segurança onde responderá algumas questões. Durante o exame, é possível se comunicar com as pessoas que estão controlando a máquina através de um sistema de áudio com microfone e alto-falantes, e, no caso de necessidade, você poderá pedir para parar o exame.

Devido ao campo magnético do aparelho, algumas pessoas não podem fazer o exame de RM: você não poderá entrar na máquina se possuir algum tipo de metal implantado no corpo, por exemplo, marca passo cardíaco, clips cirúrgicos intracranianos, fragmentos metálicos no corpo ou nos olhos, válvulas cardíacas, próteses metálicas ou de qualquer natureza ou implantes cocleares. Estes itens estão mencionados no questionário de segurança que você preencherá antes da entrada na máquina de RM. Por favor, nos comunique imediatamente se você possuir implantes metálicos.

A unidade radiológica onde o exame de RM será realizado irá fornecer um laudo radiológico formal, que será entregue a você, porém a responsabilidade pelo acompanhamento ou tratamento médico do seu caso será da maternidade onde você está sendo atendida.

## **II – APÓS O NASCIMENTO DO SEU BEBÊ:**

**Exames Laboratoriais** - Após o nascimento será coletada uma pequena quantidade de sangue seu e de seu bebê para a realização de novos exames para se estudar a infecção pelo vírus Zika. Sempre que possível, a coleta de sangue do seu bebê será feita do cordão umbilical, de modo que não seja preciso fazer a coleta de sangue diretamente do seu bebê, o que exigiria uma punção por agulha.

Vale lembrar que a coleta de sangue é um procedimento habitual, realizado por enfermeiras especializadas e que algumas pessoas podem sentir ou não uma pequena dor local ou mesmo ocorrer o surgimento de um pequeno hematoma local,



não causando nenhum transtorno maior. A coleta será realizada utilizando material estéril e descartável. Este procedimento é semelhante a coleta de sangue para exames laboratoriais de rotina e enquanto a sua criança estiver internada, muito provavelmente será aproveitada a coleta rotineira de exames para a sua realização, não implicando em coletas adicionais.

**Líquido amniótico** – Será coletada uma pequena quantidade do líquido amniótico (da bolsa de líquido amniótico) para realização de exames para pesquisa de vírus Zika. Este procedimento não causa nenhum dano nem a você nem ao bebê, além de ser indolor.

**Placenta** – Um pequeno pedaço da placenta será colhido para realização de exames. Este procedimento não causa nenhum dano nem a você nem ao seu bebê.

**Leite materno/Colostro** – Será coletada uma pequena quantidade do seu leite para realização de exames para pesquisa de vírus Zika. Este procedimento não causa nenhum dano nem a você, além de ser indolor.

**Líquido cefalorraquidiano** – Quando os médicos suspeitarem que você e/ou o seu bebê tiveram contato com o vírus Zika, será colhida uma pequena amostra de líquido cefalorraquidiano do seu bebê. Este exame é feito por médicos e consiste em colher uma amostra do líquido que passa ao redor da medula espinhal. Este exame é importante para avaliar se o vírus invadiu o cérebro do seu bebê. Para fazer este exame os médicos seguram o seu bebê em uma posição agachada e introduzem uma agulha no espaço espinhal (espinha). Este procedimento pode trazer um pequeno desconforto na hora, mas costuma ser muito bem tolerado pelos bebês. Os médicos que farão o exame têm muita experiência com este tipo de exame.

**Ultrassonografia** - Será realizado um exame de ultrassonografia da cabeça do seu bebê enquanto ele estiver internado na Maternidade Escola. Outros exames poderão ser solicitados após a alta, caso alguma alteração seja encontrada.

**Ressonância magnética** - Se você fizer parte do grupo com suspeita de infecção pelo vírus Zika, será realizado um exame de ressonância magnética na sua criança durante a internação ou no primeiro mês após a alta. Outros exames poderão ser solicitados após a alta, caso alguma alteração seja encontrada.

**Exame Auditivo e Oftalmológico** - Serão realizados ainda na maternidade os exames para verificar como está a audição e a visão do seu bebê. Estes exames fazem parte dos exames de rotina da maternidade. Um exame auditivo mais detalhado, chamado BERA poderá ser realizado após a alta, em local a ser informado. Este exame é mais específico para avaliar perda de audição.

**Avaliação presencial pós-alta hospitalar** - Todos os recém-nascidos que ingressarem neste estudo, independentemente de terem ou não o diagnóstico de microcefalia, serão acompanhados no serviço de seguimento da Maternidade Escola da UFRJ até completarem 3 anos de idade e também em ambulatórios de especialidade do Instituto de Puericultura e Pediatria Martagão Gesteira (IPPMG), da UFRJ.

Como estes RN podem apresentar alterações ou complicações específicas (neurológicas, motoras ou respiratórias, entre outras), o acompanhamento por diferentes especialistas em ambulatórios de especialidades será necessário, caso seja confirmado o comprometimento de funções. Por isso é importante manter seu cadastro junto à pesquisa sempre atualizado.

### **III – EM CASO DE ABORTAMENTO**

Caso aconteça uma interrupção espontânea da gravidez, com abortamento do feto, serão colhidas amostras de material biológico (**tecidos, sangue, líquido**) do abortamento para tentar se determinar os motivos de sua ocorrência. A equipe de pesquisa poderá também realizar uma **ressonância magnética** do feto que foi abortado para avaliar o comprometimento dos órgãos do seu corpo. Além disso, também será colhida uma amostra de sangue sua.

### **IV – EM CASO DE NASCIDO MORTO (NATIMORTO)**

Natimorto, diferente do abortamento, acontece quando o feto nasce sem vida em uma idade gestacional mais avançada. Caso isso aconteça será realizada uma necropsia com a sua autorização e colhidas amostras de material biológico (tecidos, sangue, líquido) do bebê que nasceu morto para tentar se determinar os motivos desta ocorrência. A equipe de pesquisa poderá também realizar uma ressonância magnética do corpo do bebê para avaliar o comprometimento dos órgãos do seu corpo antes de fazer a necropsia. Além disso, também será colhida uma amostra de sangue sua.

**Quais são os benefícios deste estudo?**

Este estudo pode trazer benefícios diretos e indiretos para você e sua criança na medida em que vocês receberão uma atenção e acompanhamento com mais exames do que fariam rotineiramente. Poderão ser diagnosticadas precocemente doenças e alterações nos exames que serão feitos, na RM e na avaliação neuropsicológica de seu bebê, o que pode ajudar no tratamento e no acompanhamento de sua criança após a alta hospitalar. Além disso, este estudo ajudará a compreender os fatores de risco associados a infecção pelo Zika e as alterações causadas em longo prazo, contribuindo para intervenções futuras em outras gestantes e bebês com história de infecção pelo vírus Zika.

**Quais são os riscos deste estudo?**

Os desconfortos que podem ocorrer são aqueles relacionados a uma retirada normal de sangue para exame, como dor e formação de um hematoma no local, porém, como dissemos anteriormente, enquanto você e sua criança estiverem internados, muito provavelmente as amostras que necessitamos para o estudo serão colhidas juntamente com os exames colhidos rotineiramente e que teriam de ser feitos para acompanhar o tratamento.

O exame de RM que poderá ser realizado em você e sua criança pode trazer algum incômodo pela demora, pela posição deitada e pelo barulho, conforme já explicado anteriormente. Se o seu bebê precisar de uma RM após um mês de idade, talvez precise de uma sedação leve, que será feita por médicos especializados.

Se o seu bebê precisar colher uma amostra de líquido cefalorraquidiano, este exame poderá trazer algum desconforto momentâneo, mas que é bem tolerado e de baixo risco para os bebês.

Este estudo não implica em outros riscos ou desconfortos além dos descritos acima, nem em qualquer modificação do tratamento empregado ou administração de medicamentos experimentais. Os procedimentos adotados nesta pesquisa obedecem aos Critérios da Ética em Pesquisa com Seres Humanos conforme Resolução no. 466/2012, do Conselho Nacional de Saúde. Nenhum dos procedimentos usados oferece riscos a sua dignidade ou de sua criança.

**O que acontece com as informações coletadas (minhas e de minha criança)?**

**CONFIDENCIALIDADE:** O seu prontuário médico e o de sua criança poderão ser consultados pelos profissionais envolvidos no estudo. Entretanto, em nenhum momento da pesquisa vocês serão identificados. Ou seja, quando os resultados deste estudo tornarem-se públicos, os médicos não usarão seu nome ou de sua criança e não deixarão ninguém saber sobre seus dados pessoais. Os médicos que chefiam o estudo, os médicos que participam do estudo e o Comitê de Ética em Pesquisa, podem rever seus arquivos. Agências governamentais (federal, estadual e municipal) podem inspecionar qualquer registro de pesquisas médicas, mediante pedido legal, mas todos os esforços para garantir o sigilo ou confidencialidade serão mantidos.

**DIVULGAÇÃO DOS RESULTADOS DA PESQUISA:** As suas informações e as de sua criança coletadas durante a pesquisa serão analisadas em conjunto com as informações dos outros voluntários. O seu consentimento permite o uso dos dados coletados apenas para pesquisa científica e educação. Todos os dados relativos à participação serão mantidos em local reservado e seguro. Os dados poderão ser discutidos com pesquisadores de outras instituições e publicados em revistas científicas, ou fazerem parte de material educacional. Nenhuma informação privada, ou que possa levar à identificação dos participantes será fornecida a terceiros.

**O que acontece com as amostras coletadas de mim e de minha criança?**

**ARMAZENAMENTO DE AMOSTRAS:** As amostras de sangue e outros tecidos que serão colhidas para estudos serão armazenadas no Laboratório ou no Biobanco do Instituto D'Or de Pesquisa e Ensino (IDOR) ou no Laboratório de Endocrinologia Translacional do Instituto de Biofísica Carlos Chagas Filho da UFRJ. Se no futuro houver necessidade da dosagem de outras substâncias nestas amostras de soro/plasma ou realização de novos estudos, você está dando o seu consentimento.

**Quem paga pelo tratamento e exames que eu e minha criança vão receber?**

O seu tratamento e de sua criança neste estudo serão realizados nas instituições públicas a que você tem acesso, em especial na Maternidade Escola e no IPPMG-UFRJ. Outras instituições públicas ou filantrópicas poderão realizar exames relacionados com esta pesquisa, mas nenhuma destas instituições pode oferecer

tratamento que não faça parte dos cuidados habituais de seu tratamento durante o pré-natal e assistência neonatal e pediátrica.

#### **Eu receberei pagamento?**

Você não terá nenhum custo ou será pago pela sua participação ou de sua criança na pesquisa. Despesas de sua criança e de seu acompanhante para comparecer às visitas da pesquisa e realizar os testes (exames) programados na pesquisa não serão rotineiramente pagos. Em algumas situações especiais poderá haver reembolso destas despesas, o que será decidido pela equipe da pesquisa, não sendo um direito seu.

#### **Este estudo foi avaliado por um comitê de ética?**

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da Maternidade Escola da UFRJ. O Comitê de Ética em Pesquisa é um grupo de pessoas que se reúne para defender os interesses dos participantes da pesquisa em sua integridade e dignidade. Ele é responsável por avaliar e acompanhar os aspectos éticos de pesquisas com seres humanos. Ao final da pesquisa, todo material será mantido em arquivo, por pelo menos 5 anos, conforme Resolução 466/2012 e orientações do CEP ME-UFRJ.

#### **Quem devo contatar para informações?**

Se você tiver alguma pergunta sobre a pesquisa, questões médicas ou achar que a pesquisa causou algum dano a você ou sua criança ou se tiver dúvidas sobre os seus direitos e de sua criança como participante da pesquisa, favor entrar em contato com:

- ☒ Dr. Joffre Amin Junior – Diretor da Maternidade Escola da UFRJ – Rua das Laranjeiras 180 – Tel: (21) – 2205-9064
- ☒ Dr. Antonio José Ledo Alves da Cunha – Pesquisador Responsável - Rua das Laranjeiras 180 – Tel: (21) – 2205-9064
- ☒ Comitê de Ética em Pesquisa da Maternidade Escola da UFRJ – Rua das Laranjeiras 180 - Tel e Fax - (0XX) 21- 2556-9747 - E-Mail: [cep@me.ufrj.br](mailto:cep@me.ufrj.br) e <http://www.me.ufrj.br>

#### **TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO**

A sua assinatura neste termo significa que você leu este formulário, ou que ele foi lido para você, que lhe foram dadas todas as explicações sobre o estudo, que você

teve tempo para fazer perguntas e discutir qualquer preocupação que você possa ter sobre o estudo, que você sabe que sua criança poderá ser incluída na pesquisa, que você recebeu todas as respostas para as suas dúvidas, que está satisfeito com as informações que lhe foram dadas e concordou com a sua participação e de sua criança no estudo.

Se você lembrar de alguma pergunta mais tarde, você pode entrar em contato pelos telefones informados acima. Você sabe que pode se retirar e/ou retirar a sua criança deste estudo a qualquer hora sem prejudicar seu tratamento. A qualquer momento, durante a pesquisa, ou posteriormente, você poderá solicitar do pesquisador informações sobre sua participação e/ou sobre a pesquisa, o que poderá ser feito através dos meios de contato explicitados neste Termo.

Você está assinando porque você concorda livre e espontaneamente com a sua participação e de sua criança neste estudo. Esse termo é emitido em duas vias: uma fica com o pesquisador e a outra com você ou seu responsável, que concordou e autorizou a participação nesta pesquisa.

#### **Assinaturas**

Eu declaro que estou recebendo uma via deste documento, assinado por mim e/ou representante legal da criança e pelo pesquisador, que também representa a instituição de pesquisa. Todas as páginas deste documento foram rubricadas por nós. O pesquisador manterá a outra via original em seu arquivo.

\_\_\_\_\_  
Nome Completo do Recém-nascido Participante da Pesquisa, em letra legível

\_\_\_\_\_  
Nome Completo da Mãe Participante da Pesquisa, em letra legível

\_\_\_\_\_  
Telefone de contato

**PARTICIPANTE / REPRESENTANTE LEGAL**



Confirmando que as informações contidas neste Termo de Consentimento Livre e Esclarecido foram precisamente explicadas a mim e compreendidas por mim e que o consentimento foi fornecido voluntariamente por mim.

\_\_\_\_\_  
Nome Completo da Participante / Representante Legal, em letra legível

\_\_\_\_\_  
Assinatura da Participante / Representante Legal

\_\_\_\_\_  
Data  
(dd/mmm/aaaa)

\_\_\_\_\_  
Em caso de assinatura pelo Representante Legal, especificar a relação com o Participante da Pesquisa

#### **PESQUISADOR**

Confirmando que expliquei a natureza e objetivos desta pesquisa e os potenciais riscos e benefícios a participante e/ou ao representante legal da criança. Declaro que cumprirei as exigências contidas na resolução 466/12.

\_\_\_\_\_  
Nome Completo do Pesquisador

\_\_\_\_\_  
Assinatura do Pesquisador

\_\_\_\_\_  
Data  
(dd/mmm/aaaa)

**TESTEMUNHA IMPARCIAL** (A presença de pelo menos uma testemunha **imparcial** é obrigatória quando o participante ou responsável legal não puder ler ou escrever. Uma testemunha **imparcial** deve estar presente durante toda a discussão do consentimento livre e esclarecido.)

Confirmando que as informações contidas neste Termo de Consentimento Livre e Esclarecido foram precisamente explicadas e aparentemente compreendidas pelo Participante e/ou seu Representante Legal e que o consentimento foi fornecido voluntariamente pelo Participante e/ou seu Representante Legal.

\_\_\_\_\_  
Nome Completo da Testemunha Imparcial, em letra legível

\_\_\_\_\_  
Assinatura da Testemunha Imparcial

\_\_\_\_\_  
Data  
(dd/mmm/aaaa)

## APÊNDICE B- FRC Gestante



Universidade Federal do Rio de Janeiro  
Maternidade Escola

Nº DA FAMÍLIA: |\_\_|\_|\_|\_|\_|\_|  
NÃO PREENCHER

### Dados do serviço de saúde

Tipo: Hospital Público

Identificação do serviço de saúde: MATERNIDADE ESCOLA DA UFRJ

Município de ocorrência: Rio de Janeiro

Prontuário da gestante: \_\_\_\_\_

### Dados do pré-natal (cartão da gestante e outros registros)

Realizou pré-natal: [ ] Sim [ ] Não. Se sim, continuar:

Unidade de saúde que realizou pré-natal: \_\_\_\_\_

Município de realização do pré-natal: \_\_\_\_\_

Número de consultas: 1º trimestre: \_\_\_\_\_ 2º trimestre: \_\_\_\_\_ 3º trimestre: \_\_\_\_\_ Total: \_\_\_\_\_

Data da primeira consulta: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_ Idade gestacional no momento da 1ª consulta: \_\_\_ semanas

Peso no início da gestação(kg): \_\_\_\_\_ Peso no final da gestação (kg): \_\_\_\_\_ Altura (m): \_\_\_\_\_

### Histórico vacinal

Imunobiológico	Tomou vacina?	Nº de Doses	Data 1º Dose	Data 2º Dose	Data 3º Dose
Influenza	[ ] Sim [ ] Não				
dT	[ ] Sim [ ] Não				
DTPa					
Hepatite B	[ ] Sim [ ] Não				
Tríplice viral	[ ] Sim [ ] Não				

Desenvolveu alguma complicação durante a gestação? [ ] Sim [ ] Não – Se sim, qual:

[ ] Infecção do trato urinário

[ ] Anemia

[ ] Diabetes gestacional

[ ] Hipertensão arterial sistêmica gestacional

[ ] Pré-eclâmpsia

[ ] Placenta prévia

[ ] Oligodrômio

[ ] Polidrômio

[ ] Insuficiência do colo uterino

[ ] Hiperemese gravídica

[ ] Anomalias anatômicas do útero

[ ] Deslocamento de placenta

[ ] Crescimento intrauterino restrito

[ ] Incisura

[ ] Outras –Especificar: \_\_\_\_\_

### Exames de ultrassonografia

Data realização	Idade gestacional	Perímetro cefálico(cm)	Microcefalia	Calcificações	Ventriculo-megalia	Outros achados
/ /	Semanas		[ ] Sim [ ] Não	[ ] Sim [ ] Não	[ ] Sim [ ] Não	
/ /	Semanas		[ ] Sim [ ] Não	[ ] Sim [ ] Não	[ ] Sim [ ] Não	
/ /	Semanas		[ ] Sim [ ] Não	[ ] Sim [ ] Não	[ ] Sim [ ] Não	
/ /	Semanas		[ ] Sim [ ] Não	[ ] Sim [ ] Não	[ ] Sim [ ] Não	
/ /	Semanas		[ ] Sim [ ] Não	[ ] Sim [ ] Não	[ ] Sim [ ] Não	





Universidade Federal do Rio de Janeiro  
Maternidade Escola

### Entrevista com a mãe

#### Identificação e dados sócio demográficos

Nome: \_\_\_\_\_

Data de nascimento: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_ Idade: \_\_\_ anos

Raça/Cor:  Branca  Preta  Amarela  Parda  Indígena(Etnia:)  Ignorado

Escolaridade (considerar o maior nível completo):  Sem escolaridade  Fundamental I  Fundamental II  Médio  Superior  Ignorado

Estado civil:  Solteira  Casada  Viúva  Separada/Divorciada  União estável  Ignorado

Ocupação: \_\_\_\_\_

Quantas pessoas moram na sua casa: \_\_\_\_\_

Qual é a renda familiar mensal: \_\_\_\_\_ reais

#### Endereço atual

Estado: \_\_\_\_\_ Município: \_\_\_\_\_

Logradouro: \_\_\_\_\_ Número: \_\_\_\_\_

Bairro: \_\_\_\_\_ Telefones: \_\_\_\_\_

Morou em outro endereço durante a gestação?  Sim  Não – Se sim:

Estado: \_\_\_\_\_ Município: \_\_\_\_\_

Logradouro: \_\_\_\_\_ Número: \_\_\_\_\_

Bairro: \_\_\_\_\_ Telefones: \_\_\_\_\_

Viajou durante a gestação?  Sim  Não – Se sim:

1) Data da Ida: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_ Data da volta: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_

País: \_\_\_\_\_ Estado: \_\_\_\_\_ Município: \_\_\_\_\_

2) Data da Ida: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_ Data da volta: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_

País: \_\_\_\_\_ Estado: \_\_\_\_\_ Município: \_\_\_\_\_

#### Antecedentes

Há algum grau de parentesco com o seu companheiro?  Sim  Não – Se sim, qual: \_\_\_\_\_

Você possui alguma malformação congênita?  Sim  Não – Se sim, qual: \_\_\_\_\_

Há alguém na sua família, ou na do seu companheiro, que nasceu com microcefalia?  Sim  Não

Você fazia uso de algum medicamento de uso contínuo?  Sim  Não – Se sim, especificar: \_\_\_\_\_

Teve diagnóstico de alguma doença pré-existente?  Sim  Não – Se sim, qual(is):

Diabetes  Outras doenças metabólicas  Hipertensão arterial sistêmica  Cardiopatia crônica

Doença renal crônica  Pneumopatas crônicas  Hemoglobinopatia  Câncer  Doença auto imune

Doença neuroléptica  Outras, especificar: \_\_\_\_\_

Teve diagnóstico ou recebeu tratamento para alguma doença sexualmente transmissível?

Sim  Não

Se sim, qual (is):  HIV  Sífilis  Gonorreia  Clamídia  Hepatites B e/ou C  Herpes simples



Universidade Federal do Rio de Janeiro  
Maternidade Escola

Outras, especificar:

### Histórico obstétrico/ginecológico

**Primeira gestação?**  Sim  Não – Se sim, pular para dados da gestação. Se não, continuar:

**Quantas vezes você já engravidou (considerar abortos e natimortos)?** \_\_\_\_\_

**Quantos filhos nasceram**

**vivos?** \_\_\_\_\_ **Quantos filhos nasceram mortos?** \_\_\_\_\_

**Já teve algum aborto?**  Sim  Não – Se sim, quantos: \_\_\_\_\_

**Algun destes nasceu com alguma malformação congênita?**  Sim  Não – Se sim, qual(is): \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

**Qual é a data de nascimento do seu último filho?** \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_\_

### Durante a gestação

**Teve contato com pesticidas?**  Sim  Não – Se sim, especificar: \_\_\_\_\_

**Teve contato com agrotóxicos?**  Sim  Não – Se sim, especificar: \_\_\_\_\_

**Teve contato com algum produto químico?**  Sim  Não – Se sim, especificar: \_\_\_\_\_

**Realizou algum exame de raio-X?**  Sim  Não – Se sim:  1º trimestre  2º trimestre  3º trimestre

**Você fez uso de algum destes medicamentos?**

**Acido fólico:**  Sim  Não – Se sim, data que iniciou o tratamento: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_\_

**Ferro:**  Sim  Não – Se sim, data que iniciou o tratamento: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_\_

**Outros:**  Sim  Não - Se sim: Quais:

Medicamento 1: \_\_\_\_\_ data que iniciou o tratamento: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_\_

Medicamento 2: \_\_\_\_\_ data que iniciou o tratamento: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_\_

Medicamento 3: \_\_\_\_\_ data que iniciou o tratamento: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_\_

Medicamento 4: \_\_\_\_\_ data que iniciou o tratamento: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_\_

### Hábitos durante a gestação

#### Álcool

**Fez uso de bebida alcoólica durante a gestação?**

Sim  Não – Se não, pular para tabagismo. Se sim, continuar.

**Com que frequência você utilizava bebidas alcoólicas por semana?**

Uma  duas  três  quatro  cinco  seis  sete ou mais

**Quantas doses ou drinks você costumava tomar nesses dias?**

Uma  duas  três ou mais

**Com que frequência tomava mais que três doses ou drinks na mesma ocasião?**

Nunca  mensalmente ou menos  Mensalmente  Semanalmente  Diariamente  Ignorada

#### Tabagismo

**Em relação ao cigarro, você diria que:**

Nunca fumei

Fumei no passado, mas na gestação não

Fumei de menos que 10 cigarros por dia



Universidade Federal do Rio de Janeiro  
Maternidade Escola

Fumei de 10 a 20 cigarros por dia

Fumei mais de 20 cigarros por dia

Não soube responder

**Se fumante, há quantos anos fuma diariamente?** \_\_\_\_\_

**Se ex-fumante, parou de fumar há quanto tempo?** \_\_\_\_\_  dias  semanas  meses  anos

### **Drogas ilícitas**

**Agora vamos falar sobre o uso de substâncias estimulantes ou calmantes.**

**Alguma vez você usou:**

**Maconha** -  Nunca  Nenhuma vez no último ano antes de ficar grávida  uma vez por mês pelo menos  mais ou menos uma vez por semana  todos os dias

**Cocaína cheirada** -  Nunca  Nenhuma vez no último ano antes de ficar grávida  uma vez por mês pelo menos  mais ou menos uma vez por semana  todos os dias

**Qualquer droga injetável** -  Nunca  Nenhuma vez no último ano antes de ficar grávida  uma vez por mês pelo menos  mais ou menos uma vez por semana  todos os dias

**Crack ou merla** -  Nunca  Nenhuma vez no último ano antes de ficar grávida  uma vez por mês pelo menos  mais ou menos uma vez por semana  todos os dias

**Lança-perfume, loló, cola, éter, solventes, esmalte, tinta, clorofórmio** -  Nunca  Nenhuma vez no último ano antes de ficar grávida  uma vez por mês pelo menos  mais ou menos uma vez por semana  todos os dias

**LSD** -  Nunca  Nenhuma vez no último ano antes de ficar grávida  uma vez por mês pelo menos  mais ou menos uma vez por semana  todos os dias

**Ecstasy** -  Nunca  Nenhuma vez no último ano antes de ficar grávida  uma vez por mês pelo menos  mais ou menos uma vez por semana  todos os dias

**Anfetamina ou remédios para emagrecer** -  Nunca  Nenhuma vez no último ano antes de ficar grávida  uma vez por mês pelo menos  mais ou menos uma vez por semana  todos os dias



Universidade Federal do Rio de Janeiro  
Maternidade Escola

Exame	1º trimestre			2º trimestre			3º trimestre		
	Realizado	Data	Resultado	Realizado	Data	Resultado	Realizado	Data	Resultado
Hemoglobina	Sim ( ) Não ( )	/ /	____(d/dL)	Sim ( ) Não ( )	/ /	____(d/dL)	Sim ( ) Não ( )	/ /	____(d/dL)
Hematócrito	Sim ( ) Não ( )	/ /	____(%)	Sim ( ) Não ( )	/ /	____(%)	Sim ( ) Não ( )	/ /	____(%)
Glicose	Sim ( ) Não ( )	/ /	____(mg/dL)	Sim ( ) Não ( )	/ /	____(mg/dL)	Sim ( ) Não ( )	/ /	____(mg/dL)
Anti-HIV	Sim ( ) Não ( )	/ /	( ) Reagente ( ) Não reagente ( ) Inconclusivo	Sim ( ) Não ( )	/ /	( ) Reagente ( ) Não reagente ( ) Inconclusivo	Sim ( ) Não ( )	/ /	( ) Reagente ( ) Não reagente ( ) Inconclusivo
Rubéola	Sim ( ) Não ( )	/ /	( ) IgM reagente ( ) IgM não reagente ( ) Inconclusivo ( ) IgG reagente ( ) IgG não reagente ( ) Inconclusivo	Sim ( ) Não ( )	/ /	( ) IgM reagente ( ) IgM não reagente ( ) Inconclusivo ( ) IgG reagente ( ) IgG não reagente ( ) Inconclusivo	Sim ( ) Não ( )	/ /	( ) IgM reagente ( ) IgM não reagente ( ) Inconclusivo ( ) IgG reagente ( ) IgG não reagente ( ) Inconclusivo
HBSAG	Sim ( ) Não ( )	/ /	( ) Reagente ( ) Não reagente ( ) Inconclusivo	Sim ( ) Não ( )	/ /	( ) Reagente ( ) Não reagente ( ) Inconclusivo	Sim ( ) Não ( )	/ /	( ) Reagente ( ) Não reagente ( ) Inconclusivo
Anti-HCV	Sim ( ) Não ( )	/ /	( ) Reagente ( ) Não reagente ( ) Inconclusivo	Sim ( ) Não ( )	/ /	( ) Reagente ( ) Não reagente ( ) Inconclusivo	Sim ( ) Não ( )	/ /	( ) Reagente ( ) Não reagente ( ) Inconclusivo
Toxoplasmose	Sim ( ) Não ( )	/ /	( ) IgM reagente ( ) IgM não reagente ( ) Inconclusivo ( ) IgG reagente ( ) IgG não reagente ( ) Inconclusivo	Sim ( ) Não ( )	/ /	( ) IgM reagente ( ) IgM não reagente ( ) Inconclusivo ( ) IgG reagente ( ) IgG não reagente ( ) Inconclusivo	Sim ( ) Não ( )	/ /	( ) IgM reagente ( ) IgM não reagente ( ) Inconclusivo ( ) IgG reagente ( ) IgG não reagente ( ) Inconclusivo
Sífilis (VDRL)	Sim ( ) Não ( )	/ /	( ) Reagente ( ) Não reagente ( ) Inconclusivo	Sim ( ) Não ( )	/ /	( ) Reagente ( ) Não reagente ( ) Inconclusivo	Sim ( ) Não ( )	/ /	( ) Reagente ( ) Não reagente ( ) Inconclusivo



Universidade Federal do Rio de Janeiro  
Maternidade Escola

Exame	1º Trimestre			2º trimestre			3º trimestre		
	Realizado	Data	Resultado	Realizado	Data	Resultado	Realizado	Data	Resultado
Citomegalovirus	Sim ( ) Não ( )	/ /	( ) IgM reagente ( ) IgM não reagente ( ) Inconclusivo ( ) IgG reagente ( ) IgG não reagente ( ) Inconclusivo	Sim ( ) Não ( )	/ /	( ) IgM reagente ( ) IgM não reagente ( ) Inconclusivo ( ) IgG reagente ( ) IgG não reagente ( ) Inconclusivo	Sim ( ) Não ( )	/ /	( ) IgM reagente ( ) IgM não reagente ( ) Inconclusivo ( ) IgG reagente ( ) IgG não reagente ( ) Inconclusivo
Herpes simples	Sim ( ) Não ( )	/ /	( ) IgM reagente ( ) IgM não reagente ( ) Inconclusivo ( ) IgG reagente ( ) IgG não reagente ( ) Inconclusivo	Sim ( ) Não ( )	/ /	( ) IgM reagente ( ) IgM não reagente ( ) Inconclusivo ( ) IgG reagente ( ) IgG não reagente ( ) Inconclusivo	Sim ( ) Não ( )	/ /	( ) IgM reagente ( ) IgM não reagente ( ) Inconclusivo ( ) IgG reagente ( ) IgG não reagente ( ) Inconclusivo
Outros	Sim ( ) Não ( )	/ /	( ) IgM reagente ( ) IgM não reagente ( ) Inconclusivo ( ) IgG reagente ( ) IgG não reagente ( ) Inconclusivo	Sim ( ) Não ( )	/ /	( ) IgM reagente ( ) IgM não reagente ( ) Inconclusivo ( ) IgG reagente ( ) IgG não reagente ( ) Inconclusivo	Sim ( ) Não ( )	/ /	( ) IgM reagente ( ) IgM não reagente ( ) Inconclusivo ( ) IgG reagente ( ) IgG não reagente ( ) Inconclusivo
Outros	Sim ( ) Não ( )	/ /	( ) IgM reagente ( ) IgM não reagente ( ) Inconclusivo ( ) IgG reagente ( ) IgG não reagente ( ) Inconclusivo	Sim ( ) Não ( )	/ /	( ) IgM reagente ( ) IgM não reagente ( ) Inconclusivo ( ) IgG reagente ( ) IgG não reagente ( ) Inconclusivo	Sim ( ) Não ( )	/ /	( ) IgM reagente ( ) IgM não reagente ( ) Inconclusivo ( ) IgG reagente ( ) IgG não reagente ( ) Inconclusivo

## APÊNDICE C- FRC do RN

### Dados do serviço de saúde

Tipo: Hospital Público

Identificação do serviço de saúde: MATERNIDADE ESCOLA DA UFRJ

Município de ocorrência: Rio de Janeiro

Prontuário da gestante: \_\_\_\_\_ Prontuário do recém-nascido: \_\_\_\_\_

Nº DA FAMÍLIA: |\_\_|\_\_|\_\_|\_\_| - |\_\_|  
NÃO PREENCHER

### Dados do recém-nascido

#### Informações gerais

Data da ocorrência do parto: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_ Sexo:  Masculino  Feminino  Indeterminado

Idade gestacional (DUM): \_\_\_ semanas \_\_\_ dias Idade gestacional (US): \_\_\_ semanas \_\_\_ dias

Idade gestacional (CAPURRO): \_\_\_ semanas \_\_\_ dias IG (NEW BALLARD): \_\_\_ semanas \_\_\_ dias

Classificação quanto à idade gestacional:  Pré-termo  Termo  Pós-termo

Gemelar:  Sim  Não. Se sim, especificar:  1º Gemelar  2º Gemelar  3º Gemelar

Tipo de parto:  Normal (Vaginal)  Fórceps  Cesáreo, indicação: \_\_\_\_\_

Ocorreu dano perinatal?  Sim  Não – Se sim, qual:  Anóxico  Isquêmico  Hemorrágico

Traumático  outros, especificar: \_\_\_\_\_

#### Exame físico ao nascer

Peso (g):	Estatura (cm):	Perímetro cefálico: _____, ___ cm	Perímetro torácico (cm): _____, ___ cm	Classificação: AIG <input type="checkbox"/> PIG <input type="checkbox"/> GIG <input type="checkbox"/>
Índice de Apgar:	1º min:	5º min:	10º min:	
Reanimação na Sala de Parto: <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sim - bolsa e máscara ( ) intubação ( ) MCE ( )				

Presença de outras malformações:  Sim  Não - Se sim, especificar:

Aparelho circulatório  Aparelho respiratório  Aparelho digestivo

Órgãos genitais  Aparelho osteomuscular

Descreva a malformação encontrada: \_\_\_\_\_

Houve outros achados clínicos?  Sim  Não UTI-Neonatal:  Sim  Não

Se sim, especificar:

<input type="checkbox"/> icterícia	<input type="checkbox"/> hidropsia	<input type="checkbox"/> petéquias
<input type="checkbox"/> anemia	<input type="checkbox"/> rinite muco-sanguinolenta	<input type="checkbox"/> plaquetopenia
<input type="checkbox"/> esplenomegalia	<input type="checkbox"/> hepatomegalia	<input type="checkbox"/> convulsões
<input type="checkbox"/> alterações ósseas	<input type="checkbox"/> lesões cutâneas	<input type="checkbox"/> outras, especificar: _____
<input type="checkbox"/> choro ao manuseio	<input type="checkbox"/> pseudoparalisia	
<input type="checkbox"/> corioamnionite	<input type="checkbox"/> tempo de bolsa rota: _____	<input type="checkbox"/> ignorado

#### Exames inespecíficos

Hemograma (considerar o primeiro):  Sim  Não - Data da realização: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_

Hb (mg/dl)	Ht (%)	Leucócitos (mm <sup>3</sup> )	Bastonetes (%)	Segmentados (%)	Monócitos (%)	Linfócitos (%)	Plaquetas (mm <sup>3</sup> )

Pu

ção líquórica:  Sim  Não – Data da realização: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_

Aspecto:  Límpido  Purulento  Hemorrágico  Turvo  Xantocrômico  Outros  Ignorado

## Outros exames:

Hemácias (mm <sup>3</sup> )	Leucócitos (mm <sup>3</sup> )	Bastonetes (%)	Segmentados (%)	Monócitos (%)	Linfócitos (%)	Proteínas (mg/dl)	Cloreto (mg/dl)	Glicose (mg/dl)
Glicose (mg/dl)	Ureia	Creatinina	TGO	TGP	BT	BD / BI	Amilase	Lipase

## Exames etiológicos

Atenção! Preencher os resultados conforme a legenda:

[1] Reagente/Positivo [2] Não reagente/Negativo [3] Inconclusivo [4] Não realizado

Agente	Amostra	Data da coleta	IgM	IgG	PCR
Rubéola	Soro do RN				
	Liquor				
Agente	Amostra	Data da coleta	IgM	IgG	PCR
Citomegalovírus	Soro do RN				
	Liquor				
	Urina				
Agente	Amostra	Data da coleta	IgM	IgG	PCR
Herpes vírus	Soro do RN				
	Liquor				
Agente	Amostra	Data da coleta	IgM	IgG	PCR
Parvovírus	Soro do RN				
	Liquor				
	Urina				
Agente	Amostra	Data da coleta	IgM	IgG	PCR
Toxoplasmose	Soro do RN				
	Liquor				
Agente	Amostra	Data da coleta	Resultado	Titulação	Treponêmico
Sífilis	Soro do RN				
	Liquor				
Agente	Amostra	Data da coleta	Testerápido	Sorologia	WB
HIV	Soro do RN				
Agente	Amostra	Data da coleta	IgM	IgG	PCR
Zikavírus	Soro do RN				
	Liquor				
	Urina				
	Leite materno				
Agente	Amostra	Data da coleta	IgM	IgG	PCR
Chikungunya	Soro do RN				
	Liquor				
	Urina				
Agente	Amostra	Data da coleta	IgM	IgG	PCR
Dengue	Soro do RN				

### Exames de imagem

**Tomografia craniana:** [ ] Sim [ ] Não [ ] Aguardando – Se sim, data da realização: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_  
 Resultado: [ ] Normal [ ] calcificações [ ] lisencefalia [ ] atrofia cerebral [ ] ventriculomegalia  
 [ ] suturas calcificadas [ ] outras, especificar: \_\_\_\_\_

**Ressonância magnética craniana:** [ ] Sim [ ] Não [ ] Aguardando – Se sim, data da realização: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_  
 Resultado: [ ] Normal [ ] calcificações [ ] lisencefalia [ ] atrofia cerebral [ ] ventriculomegalia  
 [ ] suturas calcificadas [ ] outras, especificar: \_\_\_\_\_

**Ultrassom transfontanela:** [ ] Sim [ ] Não [ ] Aguardando – Se sim, data da realização: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_  
 Resultado: [ ] Normal [ ] calcificações [ ] lisencefalia [ ] atrofia cerebral [ ] ventriculomegalia  
 [ ] suturas calcificadas [ ] outras, especificar: \_\_\_\_\_

**Ultrassom abdominal:** [ ] Sim [ ] Não [ ] Aguardando – Se sim, data da realização: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_  
 Foi encontrada alguma alteração: [ ] Sim [ ] Não – Se sim, especificar: \_\_\_\_\_

**Ecocardiograma:** [ ] Sim [ ] Não [ ] Aguardando – Se sim, data da realização: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_  
 Foi encontrada alguma alteração: [ ] Sim Não [ ] – Se sim, especificar: \_\_\_\_\_

### Outros exames realizados

**Fundo do olho:** [ ] Sim [ ] Não – Se sim, data da realização: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_  
 Foi encontrada alguma alteração: [ ] Sim Não [ ] – Se sim, especificar: \_\_\_\_\_

**Teste de triagem auditiva:** [ ] Sim [ ] Não – Se sim, data da realização: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_  
 Foi encontrada alguma alteração: [ ] Sim Não [ ] – Se sim, especificar: \_\_\_\_\_

**BERA:** [ ] Sim [ ] Não – Se sim, data da realização: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_  
 Foi encontrada alguma alteração: [ ] Sim Não [ ] – Se sim, especificar: \_\_\_\_\_

**Teste de triagem neonatal (pezinho):** [ ] Sim [ ] Não – Se sim, data da realização: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_  
 Foi encontrada alguma alteração: [ ] Sim Não [ ] – Se sim, especificar: \_\_\_\_\_

### Exame físico completo:

Aspecto / Inspeção geral:
Pele e fâneros:
Crânio / Face / Relação Crânio-Face:
Orelhas:
Olhos:
Nariz/Narinas/Coanas:
Perioral, Boca, Cavidade Oral, Dentes:
Faringe/Laringe:
Pescoço:
MMSS:
Tórax/AP/AC:
Dorso/Coluna Vertebral:
Abdome/Visceromegalias/Vísceras:



Quadril:
Sexo/Genitália/Períneo:
MMII:
Artrogrípse:
Sistema Nervoso:
Sinais Neurológicos:
Reflexos:
Pares cranianos:
Outros dados e observações:

### Encerramento do caso

**Investigação MICROCEFALIA concluída?**

Sim  Não. Se não, especificar:  Recusa  Perda  Em investigação

**Classificação final:**  Suspeito  provável  confirmado  descartado  inconclusivo

**Etiologia provável:**  infecciosa  genética/cromossômica  ambiental (fármacos, toxicológicas, radiações ionizantes, outras)  inconclusiva.

Se infecciosa, qual HD relacionada: \_\_\_\_\_

**Evolução:**  alta  óbito  Ignorado – Data da evolução: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

### Observações

---



---



---



---



---

### Dados do investigador

Início da investigação: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

Nome do investigador: \_\_\_\_\_

Fim da investigação: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

Nome do investigador: \_\_\_\_\_

## APÊNDICE D – FRC do FOLLOW-UP



Universidade Federal do Rio de Janeiro  
Maternidade Escola

Nº DA FAMÍLIA: |\_|\_|\_|\_|\_|-|\_|\_|  
NÃO PREENCHER

### Formulário de Relato de Caso - FRC (Follow up)

Nome: \_\_\_\_\_ Prontuário da criança: \_\_\_\_\_  
 Nome da Mãe: \_\_\_\_\_ Prontuário da mãe: \_\_\_\_\_  
 Médico do follow-up: \_\_\_\_\_  
 Bairro: \_\_\_\_\_ Cód: \_\_\_\_\_ Município de Residência: \_\_\_\_\_ Cód: \_\_\_\_\_  
 Data de Nascimento: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_ PN: \_\_\_\_\_ g Estatura: \_\_\_\_\_ cm PC: \_\_\_\_\_ cm  
 Idade Gestacional (DUM): \_\_\_ semanas \_\_\_ dias Idade Gestacional (CAPURRO): \_\_\_ semanas \_\_\_ dias  
 Idade Gestacional (Ballard): \_\_\_ semanas \_\_\_ dias Idade Gestacional(USG): \_\_\_ semanas \_\_\_ dias  
 Período chave: 1. [ ] até 11m 2. [ ] 12-23m 3. [ ] 24-35m  
 Data (última consulta - período chave): 1. [ ] \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_ 2. [ ] \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_ 3. [ ] \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_  
 Idade Cronológica (na última consulta do período chave): 1. [ ] \_\_\_ meses 2. [ ] \_\_\_ meses 3. [ ] \_\_\_ meses

#### Programa de consultas (para prematuros, usar idade corrigida):

Idade	Data	Idade	Data	Idade	Data
1ª consulta	/ /	8 meses	/ /	2 anos 6 meses	/ /
1 mês	/ /	10 meses	/ /	3 anos	/ /
2 meses	/ /	12 meses	/ /		/ /
3 meses	/ /	15 meses	/ /		/ /
4 meses	/ /	18 meses	/ /		/ /
5 meses	/ /	21 meses	/ /		/ /
6 meses	/ /	24 meses	/ /		/ /

#### Investigação especializada: se precisar de espaço, numere as alterações de cada item e use o verso

Exame	Data	Achados principais
US transfontanela	/ /	
RM/TC de crânio (1ª)	/ /	
RM/TC de crânio (2ª)		
Oftalmologia (alta-2 semanas)	/ /	
Oftalmologia (3 meses)	/ /	
Imitancimetria (alta)	/ /	
Otoemissão acústica (alta)	/ /	
PEATE-BERA (alta)	/ /	
Otoemissão acústica (4-6 meses)	/ /	
PEATE-BERA (4-6 meses)	/ /	
T4 & TSH (alta-2 semanas)	/ /	
T4 & TSH (3 meses)	/ /	
EEG	/ /	
Avaliação geneticista	/ /	
	/ /	
	/ /	
	/ /	



Universidade Federal do Rio de Janeiro  
Maternidade Escola

**Diagnóstico laboratorial de alguma doença infecciosa da mãe?**  Sim  Não – Se sim, qual:

<input type="checkbox"/> Toxoplasmose	<input type="checkbox"/> HIV	Ocasão do diagnóstico: <b>1º. Trimestre</b> <input type="checkbox"/> <b>2º. Trimestre</b> <input type="checkbox"/> <b>3º. Trimestre</b> <input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/> Rubéola	<input type="checkbox"/> Dengue	
<input type="checkbox"/> Citomegalovírus	<input type="checkbox"/> Chikungunya	
<input type="checkbox"/> Sífilis	<input type="checkbox"/> Zika	
<input type="checkbox"/> Herpes simples	<input type="checkbox"/> Outras. Especificar:	
<input type="checkbox"/> Parvovírus	_____	

**Se sífilis ou toxoplasmose reagentes, informar:**

- Sífilis, recebeu tratamento:  Sim  Não  
Se sim, data do início do tratamento: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_ Droga/tempo de uso: \_\_\_\_\_
- Toxoplasmose, recebeu tratamento:  Sim  Não  
Se sim, data do início do tratamento: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_ Droga/tempo de uso: \_\_\_\_\_

**Lista de problemas no período neonatal: PREENCHER ATRAVÉS DO HISTÓRICO**

Nº	Problema	Data de início	Status

**Lista de problemas no follow up: PREENCHER A MEDIDA QUE FOREM OCORRENDO**

Nº	Problema	Data de início	Status
1	Epilepsia: <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sim, frequência de crises:		
2	Paralisia cerebral: <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sim, tipo (assinalar): hipotônica / tetraespástica / diplégica / discinética / atáxica; Espasticidade, assinalar: MMSS, MMII, 4 membros		
3	Deficiência visual: <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sim		
4	Deficiência auditiva: <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sim		
5	Distúrbios do ciclo sono/vigília: <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sim		
6	Alterações osteoarticulares: <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sim, tipo (assinalar): escoliose / hiperflexão de punho / deslocamento coxo-femoral / hiperextensão de tornozelo		
7	Desnutrição: <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sim Gastrostomia: <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sim		



Universidade Federal do Rio de Janeiro  
Maternidade Escola

## A) AVALIAÇÃO NEUROMOTORA E SENSITIVA

### NEUROMOTOR:

#### 1) Alterações centrais estruturais: IDEALMENTE PREENCHIDO PELO NEUROLOGISTA

1. [ ] sim 2. [ ] não (vá p/ 2)
- 1.1) derivações ventrículo-peritoneal 1. [ ] sim 2. [ ] não 99. [ ] Ign 88. [ ] NSA
- 1.2) hidrocefalia 1. [ ] sim 2. [ ] não 99. [ ] Ign 88. [ ] NSA
- 1.3) leucomalácia periventricular 1. [ ] sim 2. [ ] não 99. [ ] Ign 88. [ ] NSA
- 1.4) HIC grau III ou IV 1. [ ] sim 2. [ ] não 99. [ ] Ign 88. [ ] NSA
- 1.5) microcefalia 1. [ ] sim 2. [ ] não 99. [ ] Ign 88. [ ] NSA
- 1.6) outras 1. [ ] sim 2. [ ] não 99. [ ] Ign 88. [ ] NSA

#### 2) Tipo de paralisia cerebral: IDEALMENTE PREENCHIDO PELO NEUROLOGISTA

1. [ ] Não teve paralisia 2. [ ] Hemiplegia 3. [ ] Tetraplegia 4. [ ] Forma Distônica
5. [ ] Coreo-ateetose 6. [ ] Diplegia 7. [ ] Atáxica 8. [ ] Mista
9. [ ] PC não Classificada 10. [ ] Ainda não definida 99. [ ] Ignorado

#### 3) Disfunção neuromotora menor: IDEALMENTE PREENCHIDO PELO NEUROLOGISTA

(se idade < 2anos, preencher "3. Ainda não definido")

- 1 [ ] Sim 2. [ ] Não 3. [ ] Ainda não definido 99. [ ] Ignorado

#### 4) Indicações de Estimulação/Reabilitação/Atendimento psicológico:

1. [ ] Nunca houve indicação/alteração no desenvolvimento (vá p/ 10) 2. [ ] Indicação devido a:
- 4.1.1. Atraso do desenvolvimento motor**
1. [ ] sim (data: \_\_/\_\_/\_\_) 2. [ ] Já normalizado (data: \_\_/\_\_/\_\_) 3. [ ] não 88. [ ] NSA
- Diagnosticado por: 5. [ ] Pediatra 6. [ ] Neurologista 7. [ ] Fisioterapeuta
- 4.1.2. Hipertonia**
1. [ ] sim (data: \_\_/\_\_/\_\_) 2. [ ] Já normalizado (data: \_\_/\_\_/\_\_) 3. [ ] não 88. [ ] NSA
- Diagnosticado por: 5. [ ] Pediatra 6. [ ] Neurologista 7. [ ] Fisioterapeuta
- 4.1.3. Hipotonia**
1. [ ] sim (data: \_\_/\_\_/\_\_) 2. [ ] Já normalizado (data: \_\_/\_\_/\_\_) 3. [ ] não 88. [ ] NSA
- Diagnosticado por: 5. [ ] Pediatra 6. [ ] Neurologista 7. [ ] Fisioterapeuta
- 4.1.4. Assimetria**
1. [ ] sim (data: \_\_/\_\_/\_\_) 2. [ ] Já normalizado (data: \_\_/\_\_/\_\_) 3. [ ] não 88. [ ] NSA
- Diagnosticado por: 5. [ ] Pediatra 6. [ ] Neurologista 7. [ ] Fisioterapeuta
- 4.1.5. Paralisia cerebral**
1. [ ] sim (data: \_\_/\_\_/\_\_) 2. [ ] Já normalizado (data: \_\_/\_\_/\_\_) 3. [ ] não 88. [ ] NSA
- Diagnosticado por: 5. [ ] Pediatra 6. [ ] Neurologista 7. [ ] Fisioterapeuta
- 4.1.6. Distúrbio no desenvolvimento da linguagem**
1. [ ] sim (data: \_\_/\_\_/\_\_) 2. [ ] Já normalizado (data: \_\_/\_\_/\_\_) 3. [ ] não 88. [ ] NSA
- Diagnosticado por: 5. [ ] Pediatra 6. [ ] Neurologista 7. [ ] Fisioterapeuta
- 4.1.7. Incoordenação sucção-deglutição**
1. [ ] sim (data: \_\_/\_\_/\_\_) 2. [ ] Já normalizado (data: \_\_/\_\_/\_\_) 3. [ ] não 88. [ ] NSA
- Diagnosticado por: 5. [ ] Pediatra 6. [ ] Neurologista 7. [ ] Fisioterapeuta
- 4.1.8. Distúrbio de comportamento**
1. [ ] sim (data: \_\_/\_\_/\_\_) 2. [ ] Já normalizado (data: \_\_/\_\_/\_\_) 3. [ ] não 88. [ ] NSA
- Diagnosticado por: 5. [ ] Pediatra 6. [ ] Neurologista 7. [ ] Fisioterapeuta



Universidade Federal do Rio de Janeiro  
Maternidade Escola

#### 4.1.9. Distonía

1.[ ]sim (data: \_\_/\_\_/\_\_) 2.[ ]Já normalizado (data: \_\_/\_\_/\_\_) 3.[ ]não 88.[ ]NSA

Diagnosticado por: 5.[ ]Pediatra 6.[ ]Neurologista 7.[ ]Fisioterapeuta

#### 4.1.10. Vício de postura

1.[ ]sim (data: \_\_/\_\_/\_\_) 2.[ ]Já normalizado (data: \_\_/\_\_/\_\_) 3.[ ]não 88.[ ]NSA

Diagnosticado por: 5.[ ]Pediatra 6.[ ]Neurologista 7.[ ]Fisioterapeuta

<b>ENCAMINHAMENTOS</b>	<b>5. Fisioterapia</b>	<b>6. Fonoaudiologia</b>	<b>7.Terapia ocupacional</b>
<b>a)</b> Indicação para: 1.sim 2.não 88.NSA	[ ](*)	[ ](*)	[ ](*)
<b>b)</b> Estimulação: 1.sim 2.não 88.NSA	[ ]	[ ]	[ ]
<b>b.1)</b> Idade no encaminhamento (meses)	meses	meses	meses
<b>b.2)</b> Idade no início (**)	meses	meses	meses
<b>b.3)</b> Idade no término (***)	meses	meses	meses
<b>c)</b> Reabilitação: 1.sim 2.não 88.NSA	[ ]	[ ]	[ ]
<b>c.1)</b> Idade no encaminhamento (meses)	meses	meses	meses
<b>c.2)</b> Idade no início (**)	meses	meses	meses
<b>b.3)</b> Idade no término (***)	meses	meses	meses

(\*)Se resposta for "2.não", a coluna inteira deverá ser "88.NSA"

(\*\*)Se NÃO houve início de tratamento previamente indicado, responder "333"

(\*\*\*)Em b.3 e c.3: caso ocorra abandono de tratamento, responder "444".

#### 8. Encaminhamento de psicologia: de 3 meses a 1 ano, agendar de 3/3 meses, depois de 6/6 meses

1.[ ]sim 2.[ ]não 88.[ ]NSA

8.1. Idade no encaminhamento: \_\_\_\_meses

8.2. Idade no início da avaliação: \_\_\_\_meses

8.3. Idade no início do at. psicológico: \_\_\_\_meses

8.4 Idade no término: \_\_\_\_meses

<b>9) Motivos de NÃO ter sido tratado</b> (1.sim 2.não 88.NSA 99.Ignorado)	<b>1. Fisioterapia</b>	<b>2. Fonoaudiologia</b>	<b>3.Terapia ocupacional</b>	<b>4. Psicologia</b>
<b>a)</b> Falta de vaga	[ ]	[ ]	[ ]	[ ]
<b>b)</b> Falta de recursos financeiros próprios	[ ]	[ ]	[ ]	[ ]
<b>c)</b> Sem interesse pelo responsável	[ ]	[ ]	[ ]	[ ]
<b>d)</b> Falta de tempo do responsável	[ ]	[ ]	[ ]	[ ]
<b>e)</b> Indisponibilidade de serviço próximo	[ ]	[ ]	[ ]	[ ]
<b>f)</b> Outros*	[ ]	[ ]	[ ]	[ ]



Universidade Federal do Rio de Janeiro  
Maternidade Escola

**\* Se necessário, especificar os outros motivos:**

f.1) Outros - para Fisioterapia: \_\_\_\_\_

f.2) Outros - para Fonoaudiologia: \_\_\_\_\_

f.3) Outros - para T. ocupacional: \_\_\_\_\_

f.4) Outros - para Psicologia: \_\_\_\_\_

**INTELLECTUAL:**

**10) Distúrbio no desenvolvimento da linguagem:** (se idade < 18m, preencher "3. Ainda não definido")

1.[ ] Sim      2.[ ] Não      3.[ ] Ainda não definido      99.[ ] Ignorado

**10.1) atraso no desenvolvimento da linguagem**

1.[ ] Sim      2.[ ] Não      3.[ ] Ainda não definido      99.[ ] Ignorado

**10.2) alterações na linguagem e na fala**

1.[ ] Sim      2.[ ] Não      3.[ ] Ainda não definido      99.[ ] Ignorado

**11) Distúrbio de aprendizado:** (se idade < 7 anos, preencher "3. Ainda não definido")

1.[ ] Sim      2.[ ] Não      3.[ ] Ainda não definido      99.[ ] Ignorado

**12) Deficiência cognitiva:** (se idade < 18m, preencher "3. Ainda não definido")

1.[ ] Suspeita clínica de retardo mental      2.[ ] Não      3.[ ] Ainda não definido      99.[ ] Ignorado

**COMPORTEMENTAL:**

**13) Distúrbio de comportamento:** (se idade < 2anos, preencher "3. Ainda não definido")

1.[ ] Sim      2.[ ] Não      3.[ ] Ainda não definido      99.[ ] Ignorado

**13.1. Síndrome comportamental de hiperatividade e déficit de atenção**

1.[ ] Sim      2.[ ] Não      3.[ ] Ainda não definido      99.[ ] Ignorado

**13.2. Síndrome do comportamento autista**

1.[ ] Sim      2.[ ] Não      3.[ ] Ainda não definido      99.[ ] Ignorado

**13.3. Outro distúrbio de comportamento**

1.[ ] Sim      2.[ ] Não      3.[ ] Ainda não definido      99.[ ] Ignorado

**SENSITIVOS:**

**14) Avaliação Auditiva**

**14.1. Audição normal diagnosticada pelo pediatra:**

1.[ ] Sim      2.[ ] Não      99.[ ] Ignorado

**14.2. Teste auditivo comportamental ou questionário evolutivo da linguagem:**

1.[ ] resposta presente      2.[ ] ausência de resposta      3.[ ] resposta suspeita  
99.[ ] Ignorado

**14.3. Emissão otoacústica:**

1.[ ] Sim      2.[ ] Não      99.[ ] Ignorado

**14.4. Potencial evocado de audição:**

1.[ ] Sim      2.[ ] Não      99.[ ] Ignorado



Universidade Federal do Rio de Janeiro  
Maternidade Escola

- 14.5.** Classificação do rastreamento por potencial de audição OU emissão otoacústica:  
1.[ ] audição normal (vá p/ 15.1) 2.[ ] suspeita de perda auditiva D 88.[ ] NSA  
3.[ ] suspeita de perda auditiva E 4.[ ] suspeita de perda auditiva bilateral  
99.[ ] Ignorado
- 14.6.** Encaminhamento ao audiologista:  
1.[ ] Sim 2.[ ] Não (vá p/ 15.1) 88.[ ] NSA  
**14.6.1.** Idade no encaminhamento: \_\_\_\_\_ meses  
**14.6.2.** Idade no atendimento: \_\_\_\_\_ meses
- 14.7.** Classificação da deficiência após avaliação do audiologista ou ORL e confirmação:  
1.[ ] audição normal (vá p/ 15.1) 2.[ ] suspeita de perda auditiva (vá p/ 15.1)  
3.[ ] perda auditiva por condução 4.[ ] perda auditiva flutuante 5.[ ] surdez  
99.[ ] Ignorado 88.[ ] NSA (audição normal)
- 14.7.1.** Se surdez presente:  
1.[ ] Leve 2.[ ] Moderado 3.[ ] Grave 4.[ ] Profunda  
77.[ ] Não disponível 99.[ ] Ign 88.[ ] NSA (audição normal)
- 14.8.** Idade da confirmação diagnóstica: \_\_\_\_\_ meses completos
- 14.9.** Prótese auditiva:  
1.[ ] sim 2.[ ] não, apesar de indicada 3.[ ] não indicada 99.[ ] Ign 88.[ ] NSA
- 14.10.** Idade de colocação da prótese: \_\_\_\_\_ meses completos

## 15) Avaliação visual

- 15.1.** Alterações na avaliação pela pediatra:  
1.[ ] sim 2.[ ] não 3.[ ] suspeito 4.[ ] não houve avaliação
- 15.2.** Houve avaliação pelo oftalmologista: 1.[ ] sim 2.[ ] não (vá p/ 15.4) 99.[ ] Ign
- 15.2.1.** Idade no atendimento pelo oftalmologista: \_\_\_\_\_ meses
- 15.3.** Confirmação diagnóstica pelo oftalmologista (anormal/suspeito):  
1.[ ] sim 2.[ ] não 99.[ ] Ign 88.[ ] NSA
- Informação diagnóstica fornecida pelo pediatra ou pelo oftalmologista:
- 15.4.** visão sub-normal 1.[ ] sim 2.[ ] não 99.[ ] Ign
- 15.5.** cegueira 1.[ ] sim 2.[ ] não 99.[ ] Ign
- 15.6.** estrabismo 1.[ ] sim 2.[ ] não 99.[ ] Ign
- 15.7.** ROP 1.[ ] sim 2.[ ] não 99.[ ] Ign
- 15.8.** catarata 1.[ ] sim 2.[ ] não 99.[ ] Ign
- 15.9.** acuidade visual/defeito de refração 1.[ ] sim 2.[ ] não 99.[ ] Ign
- 15.10.** óculos/lentes 1.[ ] sim 2.[ ] não 99.[ ] Ign
- 15.11.** estimulação visual 1.[ ] sim 2.[ ] não 99.[ ] Ign 77.[ ] não disponível
- 15.12.** cirurgia 1.[ ] sim 2.[ ] não 99.[ ] Ign 77.[ ] não disponível

## 16) SÍNTESE DO PERÍODO CHAVE

### Período Chave 1

- 16.1.** Desenvolvimento neuromotor normal: 1.[ ] sim 2.[ ] não 3.[ ] suspeito
- 16.2.** Desenvolvimento intelectual normal: 1.[ ] sim 2.[ ] não 3.[ ] suspeito 88.[ ] NSA
- 16.3.** Desenvolvimento comportamental normal: 1.[ ] sim 2.[ ] não 3.[ ] suspeito 88.[ ] NSA
- 16.4.** Desenvolvimento auditivo normal: 1.[ ] sim 2.[ ] não 3.[ ] suspeito
- 16.5.** Desenvolvimento visual normal: 1.[ ] sim 2.[ ] não 3.[ ] suspeito



Universidade Federal do Rio de Janeiro  
Maternidade Escola

### Período Chave 2

- 16.1. Desenvolvimento neuromotor normal: 1.[ ]sim 2.[ ]não 3.[ ]suspeito  
 16.2. Desenvolvimento intelectual normal: 1.[ ]sim 2.[ ]não 3.[ ]suspeito 88.[ ]NSA  
 16.3. Desenvolvimento comportamental normal: 1.[ ]sim 2.[ ]não 3.[ ]suspeito 88.[ ]NSA  
 16.4. Desenvolvimento auditivo normal: 1.[ ]sim 2.[ ]não 3.[ ]suspeito  
 16.5. Desenvolvimento visual normal: 1.[ ]sim 2.[ ]não 3.[ ]suspeito

### Período Chave 3

- 16.1. Desenvolvimento neuromotor normal: 1.[ ]sim 2.[ ]não 3.[ ]suspeito  
 16.2. Desenvolvimento intelectual normal: 1.[ ]sim 2.[ ]não 3.[ ]suspeito 88.[ ]NSA  
 16.3. Desenvolvimento comportamental normal: 1.[ ]sim 2.[ ]não 3.[ ]suspeito 88.[ ]NSA  
 16.4. Desenvolvimento auditivo normal: 1.[ ]sim 2.[ ]não 3.[ ]suspeito  
 16.5. Desenvolvimento visual normal: 1.[ ]sim 2.[ ]não 3.[ ]suspeito

## B) EVOLUÇÃO CLÍNICA – ITENS 17 A 17 PREENCHIDOS PELO PEDIATRA

- 17) Incoordenação sucção-deglutinação: 1.[ ]sim 2.[ ]não 99.[ ]Ign  
 18) Refluxo gastro-esofágico: 1.[ ]sim 2.[ ]não 99.[ ]Ign  
 18.1. Tratamento: 1.[ ]clínico 2.[ ]cirúrgico 99.[ ]Ign 88.[ ]NSA  
 19) Bronquite: 1.[ ]sim 2.[ ]não 99.[ ]Ign 19.1.Número: \_\_\_\_  
 20) Pulmão hiperreativo: 1.[ ]sim 2.[ ]não 99.[ ]Ign 20.1.Número: \_\_\_\_  
 21) Pneumonia: 1.[ ]sim 2.[ ]não 99.[ ]Ign 21.1.Número: \_\_\_\_  
 22) Otite média aguda recorrente: 1.[ ]sim 2.[ ]não 99.[ ]Ign 22.1.Número: \_\_\_\_  
 23) Gastrostomia: 1.[ ]sim 2.[ ]não 99.[ ]Ign

### 24) Internação: 1.[ ]sim 2.[ ]não (vá p/ pergunta 25)

(Registrar somente ocorrências relativas ao período em questão)

- a.1) Causa principal: \_\_\_\_\_ CID-10: \_\_\_\_\_  
 a.2) Idade: \_\_\_\_\_ meses a.3) Tipo: 1.[ ] pronto atendimento/emergência 2.[ ] eletiva/ambulatorio  
 b.1) Causa principal: \_\_\_\_\_ CID-10: \_\_\_\_\_  
 b.2) Idade: \_\_\_\_\_ meses b.3) Tipo: 1.[ ] pronto atendimento/emergência 2.[ ] eletiva/ambulatorio  
 c.1) Causa principal: \_\_\_\_\_ CID-10: \_\_\_\_\_  
 c.2) Idade: \_\_\_\_\_ meses c.3) Tipo: 1.[ ] pronto atendimento/emergência 2.[ ] eletiva/ambulatorio  
 d1) Causa principal: \_\_\_\_\_ CID-10: \_\_\_\_\_  
 d.2) Idade: \_\_\_\_\_ meses d.3) Tipo: 1.[ ] pronto atendimento/emergência 2.[ ] eletiva/ambulatorio

### 25) Crescimento pondero-estatural: (se resposta for 2 ou 3, vá para 25.c)

1.[ ] deficiente 2.[ ] normal 3.[ ] sobrepeso/obeso

- a) peso abaixo do percentil 3 1.[ ]sim 2.[ ]não 88.[ ]NSA  
 b) estatura abaixo do percentil 3 1.[ ]sim 2.[ ]não 88.[ ]NSA  
 c) Peso: \_\_\_\_\_ Kg d) Estatura: \_\_\_\_\_ cm e) Perímetro cefálico: \_\_\_\_\_ cm

obs: itens "c", "d" e "e" em p25 são relativos à idade cronológica anotada no cabeçalho do questionário







Universidade Federal do Rio de Janeiro  
Maternidade Escola

<b>Alberta ***</b>																			
Prono																			
Supino																			
Sentado																			
Em pé																			
<b>GMFCS ¶</b>																			
<b>Bayley II °</b>																			
Mental																			
Psicomotora																			
Comportamental																			
<b>BDI-2 #</b>																			
Adaptativo																			
Pessoal-Social																			
Comunicação																			
Motor																			
Cognitivo																			

\* **Denver, assinalar:** N = Normal (até 1 falha por área); S = Suspeito (falha em executar atividades por 75-90% das crianças ≥ 2 falhas > 2 áreas); A = Atraso (falha em executar atividades por > 90% das crianças).

\*\* **Gesell, assinalar:** N = Normal (coeficiente de desenvolvimento ≥ 85); A = Anormal (qd < 85).

\*\*\* **Alberta, assinalar:** N = Normal (percentil 25-90); S = Suspeito (< P10 com > 6 meses); AR = Alto Risco (P10 aos 4 meses ou P5 aos 8 meses).

¶ **GMFCS (Gross Motor Function Classification System), assinalar:** I = nível I, anda sem limitações; II = nível II, anda com limitações; III = nível III, anda utilizando um dispositivo auxiliar de locomoção; IV = nível IV, automobibilidade com limitações; V = nível V, transportado em cadeira de rodas.

° **Bayley II, assinalar:** DA = Desempenho acelerado (pontuação ≥ 115); N = Normal (85-114); AL = Atraso Leve (70-84); AG = Atraso Grave (< 70).

# **BDI-2 (Battelle Developmental Inventory-2), assinalar:** escore atingido.

#### RESPONSÁVEIS PELOS ATENDIMENTOS. NOME E CARIMBO.

PROFISSIONAL	NOME	CARIMBO
PEDIATRA		
NEUROLOGISTA		
FISIOTERAPEUTA		
PSICÓLOGO		
FONOAUDIÓLOGO		
GENETICISTA		
OFTALMOLOGISTA		

**APENDICE E – PROJETO APLICATIVO**

**UNIVERSIDADE FEDERAL  
DO RIO DE JANEIRO**

---

**MATERNIDADE-ESCOLA DA UFRJ**

**MESTRADO PROFISSIONAL EM SAÚDE PERINATAL**

**Andréa Bittencourt Guastavino**

**PROJETO APLICATIVO  
PROTOCOLO ASSISTENCIAL MULTIPROFISSIONAL DE SEGUIMENTO  
AMBULATORIAL PARA CRIANÇAS COM EXPOSIÇÃO INTRAUTERINA AO  
VÍRUS ZIKA NA AUSÊNCIA DE MICROCEFALIA**

Projeto Aplicativo desenvolvido no Mestrado Profissional em Saúde Perinatal como requisito parcial para a obtenção do título de Mestre.

Orientadores:

Joffre Amim Junior

<http://lattes.cnpq.br/6975185315875455>

Arnaldo Prata Barbosa

<http://lattes.cnpq.br/0957109003322672>

## SUMÁRIO

<b>1</b>	<b>INTRODUÇÃO.....</b>	<b>143</b>
<b>1.1</b>	<b>Objetivos.....</b>	<b>144</b>
1.1.1	Objetivo da Ação.....	144
1.1.2	Ações Específicas.....	144
<b>2</b>	<b>REFERENCIAL TEÓRICO.....</b>	<b>144</b>
<b>2.1</b>	<b>Conceito do Problema.....</b>	<b>144</b>
<b>2.2</b>	<b>Histórico e Epidemiologia do Zika Vírus.....</b>	<b>145</b>
<b>2.3</b>	<b>Transmissão.....</b>	<b>146</b>
<b>2.4</b>	<b>Apresentação Clínica.....</b>	<b>146</b>
<b>2.5</b>	<b>Diagnóstico Laboratorial.....</b>	<b>147</b>
<b>2.6</b>	<b>Microcefalia.....</b>	<b>147</b>
<b>2.7</b>	<b>Síndrome da Zika Congênita.....</b>	<b>149</b>
2.7.1	Diagnóstico.....	152
2.7.2	Tratamento.....	153
<b>3</b>	<b>CONCEITO DA ESTRATÉGIA: Elaboração de um Protocolo Assistencial</b>	
<b>3.1</b>	<b>Deteção Precoce do Problema.....</b>	<b>154</b>
<b>3.2</b>	<b>Referencial Prático.....</b>	<b>154</b>
<b>4</b>	<b>ANÁLISE DE PROBLEMAS.....</b>	<b>155</b>
<b>4.1</b>	<b>O Conceito: Árvore de Problemas.....</b>	<b>156</b>
<b>5</b>	<b>ATORES SOCIAIS.....</b>	<b>157</b>
<b>5.1</b>	<b>Matriz de Identificação e Relevância dos Atores Sociais.....</b>	<b>158</b>
5.1.1	Análise de Atores Sociais.....	158
<b>6</b>	<b>PLANO DE AÇÃO E PROPOSTA DE INTERVENÇÃO.....</b>	<b>159</b>
<b>6.2</b>	<b>Resultados Esperados das Ações Estratégicas Propostas.....</b>	<b>163</b>
	<b>REFERÊNCIAS.....</b>	<b>164</b>
	<b>Produto do Projeto Aplicativo.....</b>	<b>169</b>

**LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS**

<b>CDC</b>	<i>Center for Disease Control and Prevention</i>
<b>DP</b>	Desvio Padrão
<b>ECDC</b>	Centro Europeu de Prevenção e Controle de Doenças
<b>ESPIN</b>	Emergência de Saúde Pública de Importância Nacional
<b>IDOR</b>	Instituto D'Or de Pesquisa e Ensino
<b>IgG</b>	Imunoglobulina G
<b>IgM</b>	Imunoglobulina M
<b>ME-UFRJ</b>	Maternidade Escola da Universidade Federal do Rio de Janeiro
<b>OMS</b>	Organização Mundial de Saúde
<b>OPAS</b>	Organização Pan-Americana da Saúde
<b>PC</b>	Perímetro Cefálico
<b>PRNT</b>	Teste de Neutralização por Redução de Placa
<b>QI</b>	Coefficiente de Inteligência
<b>RM</b>	Ressonância Magnética
<b>RNA</b>	Ácido Ribonucléico
<b>RT-PCR</b>	Teste da Transcriptase Reversa, seguida da Reação em Cadeia Polimerase
<b>SUS</b>	Sistema Único de Saúde
<b>SVS/MS</b>	Secretaria de Vigilância em Saúde/Ministério da Saúde
<b>SZC</b>	Síndrome da Zika Congênita
<b>TORCHS</b>	Acrônimo formado por Toxoplasmose (TO), Rubéola (R), Citomegalovírus (C), Herpes simples (H), Sífilis (S)
<b>ZIKV</b>	Zika Vírus

## 1 INTRODUÇÃO

No começo de 2015, foi identificado no nordeste brasileiro um surto de infecção causado pelo vírus Zika (CAMPOS; BANDEIRA; SARDI, 2015). Em setembro do mesmo ano, começou a ser detectado um grande aumento do número de recém-nascidos com microcefalia, nas áreas afetadas pelo referido vírus e em dezembro, a Organização Pan-Americana da Saúde (OPAS) anunciou a identificação do RNA do vírus Zika por teste de reação em cadeia da polimerase via transcriptase reversa (RT-PCR) em amostras de líquido amniótico de duas gestantes, cujos fetos foram diagnosticados com microcefalia na ultrassonografia do pré-natal, e o RNA do vírus Zika em diversos tecidos corporais, inclusive o cérebro, de uma criança com microcefalia que faleceu no período neonatal imediato (PAN AMERICAN HEALTH ORGANIZATION, 2015). Esses eventos suscitaram novos alertas do Ministério da Saúde da Europa e dos EUA Centro de Controle de Doenças (CDC) e o Centro Europeu de Prevenção e Controle de Doenças (ECDC), sobre a possível associação de microcefalia com o recente surto de infecção pelo vírus Zika (COULOMBIER *et al.*, 2015).

A infecção pelo vírus Zika pode ocasionar um espectro clínico que varia do paciente assintomático, passando por um quadro clínico com manifestações brandas e autolimitadas, podendo se manifestar com complicações neurológicas e também por doença congênita. A síndrome da Zika congênita, doença que pode acometer recém-nascidos de mulheres que se infectaram com o vírus Zika durante a gestação, foi recentemente descoberta, sendo a microcefalia, o achado mais estudado durante todo esse período. Estudos descrevem a gravidade do comprometimento desses pacientes, em especial do ponto de vista neurológico.

Passado algum tempo do início do surto de infecção pelo vírus Zika no Brasil, muito se descobriu a respeito do espectro clínico da síndrome da Zika congênita associada à microcefalia, porém pouco se sabe sobre os pacientes que se apresentaram infecção intrauterina e não desenvolveram a microcefalia. Atualmente, sabemos que a microcefalia não é um elemento essencial na síndrome da Zika congênita, e que pacientes que não desenvolveram microcefalia, também podem sofrer sequelas relacionadas à doença. Ainda há poucos estudos descrevendo os achados encontrados no seguimento ambulatorial dessas crianças, sendo esses em quase sua totalidade, de pacientes microcefálicos. Estudo realizado na Maternidade Escola da UFRJ, tendo com instituição coparticipantes o Instituto

D'Or de Pesquisa e Ensino (IDOR), que acompanhou crianças com exposição intrauterina ao vírus Zika do nascimento aos 30 meses de vida, mostrou a importância do acompanhamento multiprofissional, e a necessidade em se diagnosticar precocemente, bem como em tratar as possíveis sequelas relacionadas à infecção congênita pelo Zika vírus em paciente normocefálicos.

Há evidências de que houve uma redução nos casos de infecção pelo Zika vírus, especialmente a partir de segundo semestre de 2016, contudo, o número total de notificação de casos confirmados de alterações no crescimento e desenvolvimento, possivelmente relacionadas à infecção pelo vírus Zika e outras etiologias infecciosas no ano de 2019, foi de 55 casos confirmados, dos quais 29 foram de recém-nascidos ou crianças nascidas neste ano; 3 evoluíram para óbito (BRASIL, 2019). Diante dos dados expostos, como assegurar que crianças expostas ao vírus acompanhadas na Maternidade Escola da UFRJ, sejam adequadamente avaliadas e encaminhadas para tratamento precoce?

## **1.1 OBJETIVOS**

### **1.1.1 Objetivo da Ação**

Sensibilizar os profissionais envolvidos no atendimento ambulatorial pediátrico, das possíveis complicações relacionadas à infecção congênita pelo Zika vírus, a despeito de microcefalia ao nascer.

### **1.1.2 Ações Específicas**

- Elaborar um protocolo assistencial multiprofissional de seguimento ambulatorial, para crianças com exposição intrauterina ao vírus Zika, que não apresentem microcefalia ao nascer;
- Divulgar o protocolo na Instituição;
- Implementar o protocolo na ME UFRJ;

## 2 REFERENCIAL TEÓRICO

### 2.1 Conceito do Problema

Para Matus, um problema não pode ser apenas um “mal estar” ou uma necessidade sentida pela população. Um problema suscita à ação: é uma realidade insatisfatória superável que permite um intercâmbio favorável com outra realidade (MATUS, 1994). Para a solução de um problema, se faz necessário o correto entendimento e formulação de um modelo adequado para interpretá-lo. De outro modo, arrisca-se a tratar apenas o sintoma, sem extinguir as suas causas, ou resolvê-los apenas parcialmente. Segundo Hermano Roberto Thirty-Cherques *“Quando se pensa em configurar um projeto é porque se tem um motivo para isso. Esse motivo é o problema que dá origem ao projeto. Identificar claramente o problema que se quer ver resolvido é, portanto, o primeiro passo na configuração de projeto”* (CHERQUES, 2004).

Neste trabalho, o problema encontra-se na falta de seguimento especializado das crianças com exposição intrauterina ao vírus Zika que não apresentam microcefalia ao nascer, visto que podem evoluir com alterações do neurodesenvolvimento, visuais e auditivas, embora com menor grau de comprometimento que os portadores de microcefalia.

### 2.2 Histórico e Epidemiologia do Zika Vírus

O vírus Zika é um arbovírus do gênero Flavivírus, família Flaviviridae e cujo principal vetor é o *Aedes aegypti*, mesmo vetor da dengue, chikungunya e febre amarela. O *Aedes albopictus*, um mosquito que nas últimas décadas invadiu várias regiões do mundo, também se mostrou um eficiente vetor para o Zika vírus em testes laboratoriais e pode explicar a rapidez e abrangência da disseminação da doença (WONG *et al.*, 2013). Há duas linhagens principais do Zika vírus, a linhagem africana e a linhagem asiática. Estudos genéticos indicam que o vírus responsável pelo surto brasileiro parece ter tido origem na Ásia (MASSAD *et al.*; 2017).

O vírus foi isolado pela primeira vez em 1947, em macacos Rhesus e recebeu este nome em referência à floresta Zika em Uganda, no continente africano, onde foi encontrado durante pesquisas sobre a febre amarela. O vírus Zika foi responsabilizado por casos esporádicos de doença no sudoeste da Ásia, para onde inicialmente se disseminou (CAO-LORMEAU; MUSSO, 2014). O primeiro grande surto foi relatado na Micronésia



em 2007, seguido de outro surto de maiores proporções na Polinésia Francesa em 2013, com taxas de infecção de até 70% (MUSSO, *et al*, 2018). Em 2015, houve rápida disseminação pandêmica do vírus nas Américas, no Caribe e na África (BAUD *et al*, 2017). No Brasil, o primeiro surto de infecção pelo vírus Zika foi identificado no nordeste no começo de 2015, e chamou atenção dos Órgãos Mundiais de Saúde após o surgimento crescente dos casos de microcefalia.

### 2.3 Transmissão

O Zika vírus é transmitido primariamente por meio da picada do mosquito *Aedes* infectado. Também pode ser transmitido por meio de relação sexual e foi detectado em sêmen, sangue, urina, líquido amniótico e saliva, bem como em fluídos corporais encontrados no cérebro e medula espinhal. O vírus pode representar um risco para a segurança do sangue (OPAS/OMS, 2017). Na Polinésia Francesa e no Brasil, foram documentados alguns raros casos de infecção por meio de hemoderivados (BRITO, 2016). No Brasil, também há relato de transmissão provável por transfusão sanguínea (BARJAS-CASTRO *et al.*, 2016) e pessoas que doaram sangue são encorajadas a notificar o banco de sangue se, subsequentemente apresentarem sintomas de infecção pelo Zika ou se foram diagnosticadas dentro de 14 dias depois da doação de sangue. O Zika vírus (ZIKV) é capaz de atravessar a barreira placentária (CALVET, *et al*, 2016), e dentre seus efeitos teratogênicos, tem a microcefalia como expressão clínica mais grave e devastadora, capaz de mobilizar a comunidade científica mundial no enfrentamento desse sério agravo da saúde pública. Até o momento, não há evidências, da transmissão através do leite materno, para modificar as práticas de aleitamento (MANN *et al*, 2018).

### 2.4 Apresentação Clínica

O vírus Zika causa uma doença exantemática com duração de 2 a 7 dias, caracterizada por exantema maculopapular, prurido e febre baixa ou ausência de febre, podendo haver cefaleia, hiperemia conjuntival não pruriginosa e não purulenta, dor e edema nos punhos e tornozelos. Até 80% de casos são assintomáticos (BRASIL, 2015a). Menos frequentemente, pode causar odinofagia, tosse seca e alterações gastrointestinais, principalmente vômitos. Raramente se associa a complicações graves e leva a uma baixa taxa de hospitalização. Os sinais e sintomas causados pelo ZIKV, em comparação aos de outras doenças exantemáticas (dengue, chikungunya e sarampo), apresentam mais

exantema e hiperemia conjuntival e menor alteração de leucócitos e trombócitos. Em geral o desaparecimento dos sintomas ocorre até 1 semana após o início do quadro, no entanto, em alguns pacientes a artralgia pode persistir por cerca de um mês (BRASIL, 2015a). Em adultos e crianças, pode causar uma neuropatia, similar a Síndrome de Guillain-Barré, ou raramente encefalite (ROZÉ *et al.*, 2016). A infecção na gestante também pode ser assintomática, e muitas mães de crianças com microcefalia não relataram qualquer sintomatologia durante a gestação (BRASI, 2015b).

## 2.5 Diagnóstico Laboratorial

O diagnóstico laboratorial consiste principalmente na detecção do RNA viral por reação da transcriptase reversa, seguida da reação em cadeia de polimerase (RT-PCR), pelo isolamento viral e pela sorologia específica, Imunoglobulina G (IgG) e Imunoglobulina M (IgM) para o Zika vírus (PAN AMERICAN HEALTH ORGANIZATION, 2015).

O diagnóstico rápido e acurado pode ser feito pelo RT-PCR, entretanto como a viremia é curta, em torno de 4 a 7 dias após o início dos sintomas, as amostras do soro devem ser coletadas nesse período, preferencialmente até o quinto dia (BRASIL, 2016a). A detecção do RNA do vírus Zika obtido do soro, urina e líquido amniótico na gestante, parece ser prolongada além desse período (MEANEY-DELMAN *et al.*, 2016; CAMPOS *et al.*, 2016; CALVET *et al.*, 2016).

Após a fase aguda da doença, deve-se utilizar testes sorológicos, uma vez que o anticorpo IgM para Zika (Elisa) é positivo a partir do sétimo dia (podendo permanecer detectável durante 2 a 12 semanas), e o anticorpo IgG pode apresentar positividade a partir do 12º dia. A grande limitação desta técnica no entanto, é a reação cruzada com outros flavivírus (dengue e chikungunya), especialmente em áreas endêmicas, por esta razão recomenda-se a utilização de anticorpos neutralizadores a fim de confirmar infecção por ZIKV (CORDEIRO *et al.*, 2016; BRITO; CORDEIRO, 2016).

## 2.6 Microcefalia

A microcefalia é uma condição em que uma criança apresenta a medida da cabeça substancialmente menor, quando comparada com a de outras crianças do mesmo sexo e idade. Segundo a OMS, a microcefalia é uma anomalia em que o Perímetro Cefálico (PC) é menor que 2 desvios-padrão (DP) abaixo da média para a idade e sexo, ou abaixo do percentil 3. Tais

valores podem sofrer variação de acordo com gênero, idade gestacional e etnia, sendo por isso inadequada a utilização de um valor absoluto para definição de microcefalia. O termo microcefalia grave, é utilizado quando o perímetro cefálico é menor que 3 desvios-padrão abaixo da média (WHO, 2016a). É um sinal clínico e não uma doença. A microcefalia pode ser evidente ao nascimento (microcefalia primária) ou após o nascimento (microcefalia secundária). Neste caso, o recém-nascido tem um PC normal ao nascimento, mas subsequentemente o PC cai abaixo de 2 DP da média. Estes termos não implicam diferentes etiologias. Tanto a microcefalia primária como a secundária podem ter causas genéticas ou adquiridas (WOODS, 2004). A microcefalia pode ser ainda classificada como proporcional, quando o PC, o comprimento e o peso estão abaixo do percentil 3 para sexo e idade, ou desproporcional quando o comprimento e/ou o peso estão acima do percentil 3. A distinção entre primária, secundária, proporcional ou desproporcional possibilita ao clínico avaliar as probabilidades diagnósticas de acordo com a prevalência das doenças (VON DER HAGEN *et al.*, 2014).

No Brasil, desde o início da Emergência de Saúde Pública de Importância Nacional (ESPIN), declarada em 11 de novembro de 2015, o Ministério da saúde adotou definições operacionais com base na medida do perímetro cefálico, visando identificar o maior número de recém-nascidos para a investigação. Em agosto de 2016, a OMS (WHO, 2016a) recomendou aos países que adotassem como referência para as primeiras 24-48h de vida os parâmetros de INTERGROWTH-21st para ambos os sexos. É preciso que seja consultada a tabela para cada idade e sexo, sendo que a medida deve ser aferida com maior precisão possível, de preferência com duas casas decimais (BRASIL, 2017a). O INTERGROWTH-21st (*The International Fetal and Newborn Growth Consortium for the 21st Century*), é o estudo internacional de crescimento fetal e de prematuros desenvolvido simultaneamente por uma rede global e multidisciplinar de mais de 300 pesquisadores e clínicos de 217 instituições em 18 países em todo o mundo, por meio do Consórcio Internacional de Crescimento Fetal e Neonatal para o século 21, no qual, na América Latina, tem como representante a Universidade Federal de Pelotas (VILLAR *et al.*, 2014). Os recém-nascidos com microcefalia têm o risco de atraso no desenvolvimento e incapacidade intelectual, podendo desenvolver convulsões e incapacidades físicas, incluindo dificuldades auditivas e visuais. No entanto algumas dessas crianças terão o desenvolvimento neurológico normal (WHO, 2016b).

A mensuração do PC é rápida e fácil e deve ser realizada com uma fita métrica inelástica. O PC corresponde ao maior diâmetro da cabeça da criança, medido com a fita métrica circundando a cabeça, colocada acima das sobrancelhas na frente, das orelhas nas

laterais e na maior proeminência da região occipital (BRASIL, 2015c). Segundo recomendações da OMS, os recém-nascidos, sejam pré-termo ou a termo, devem ter a circunferência da cabeça medida durante as primeiras 24 horas de vida, utilizando-se a tabela INTERGROWTH-21st, como referido anteriormente. Caso a circunferência da cabeça não puder ser medida durante as primeiras 24 horas, deve ser medida até 48 horas de vida. Após esse período, nas crianças pré-termo, a recomendação, é que o PC deve ser medido e interpretado por meio da curva de crescimento da INTERGROWTH-21 st, de acordo com a idade e sexo, até completar as 64 semanas de idade gestacional corrigida, ou seja, a idade gestacional do nascimento somado às semanas de vida da criança. Para crianças a termo, com mais de 48 horas de vida, o PC deve ser medido e interpretado por meio das curvas de crescimento da OMS, de acordo com a idade e sexo (BRASIL, 2016b).

A microcefalia está associada à redução do volume cerebral e frequentemente a deficiências intelectuais e/ou motoras e epilepsia refratária. A patogênese da microcefalia é heterogênea e inclui causas genéticas, medicamentosas, ambientais e infecciosas, que podem ter impacto no desenvolvimento do sistema nervoso central e influenciar no seu tamanho final. Até 2015, os patógenos mais frequentemente relacionados às infecções intrauterinas eram a bactéria *Treponema pallidum* que causa a sífilis (S), o protozoário *Toxoplasma gondii* que causa a toxoplasmose (TO) e os vírus de rubéola (R), citomegalovírus (C), vírus herpes simplex (H), compondo o acrônimo TORCHS. A partir da epidemia do vírus Zika, que afetou o nordeste do Brasil no primeiro semestre de 2015 e a forte associação de malformações congênitas e microcefalia com infecção pelo vírus Zika durante a gestação, ampliou-se o acrônimo TORCHS+ZIKA (BRASIL, 2017c).

## **2.7 Síndrome da Zika Congênita**

Síndrome congênita associada à infecção pelo vírus Zika, é uma nova doença teratogênica, recentemente reconhecida por um padrão de anomalias congênitas associadas à infecção pelo vírus Zika durante a gravidez, que inclui além da microcefalia, calcificações intracranianas ou outras anormalidades do cérebro, anormalidades oculares, auditivas, entre outras (COSTA, *et al.*, 2016). Uma grande variedade de anormalidades neurológicas, além da microcefalia, tem sido observada em crianças com infecção confirmada ou presumida pelo vírus Zika. Características clínicas dos recém-nascidos com microcefalia infectados pelo vírus Zika, mostraram-se diferentes daquelas resultantes da infecção congênita do grupo (TORCHS) formado pelos acrônimos Toxoplasmose (TO), Rubéola (R), Citomegalovírus (C), Herpes simples (H), Sífilis (S). Achados de neuroimagem incluem calcificações

intracranianas, ventriculomegalia, padrões anormais de giro, diminuição do volume do parênquima cerebral, atrofia e malformação cortical, hipoplasia do cerebelo, vermis cerebelar, ou tronco cerebral, mielinização retardada, estreitamento ou hipoplasia do corpo caloso (ARAGÃO, *et al.*, 2016; HAZIN *et al.*, 2016; OLIVEIRA-SZEJNFELD *et al.*, 2016).

Frente à dificuldade em se fazer a confirmação laboratorial do diagnóstico, e o grande número de casos suspeitos, em 2016, França, *et al* após estudo de uma série de casos de 1.501 crianças em investigação para Zika congênita, os autores classificaram os casos suspeitos em cinco categorias, baseadas nos achados de neuroimagem e resultados laboratoriais para ZIKV e outras infecções congênicas do grupo TORCHS. Definiram como caso, pacientes com evidência laboratorial para infecção por ZIKV; casos altamente prováveis quando existia achados específicos de neuroimagem e resultados laboratoriais negativos para outras infecções congênicas; moderadamente prováveis quando presentes achados específicos de neuroimagem, mas outras infecções não puderam ser descartadas; casos possíveis quando os achados radiológicos estavam presentes, porém não foram descritos em detalhes pelas equipes locais e casos descartados, todos os outros que não se incluíam nas descrições anteriormente referidas (FRANÇA *et al.*, 2016). Sequelas neurológicas descritas incluem perda auditiva neurossensorial, disfagia, irritabilidade severa, epilepsia e anormalidades do tônus ou movimento, incluindo marcante hipertonía e sinais de comprometimento extrapiramidal (LEAL *et al.*, 2016; MOORE *et al.*, 2017). O vírus parece acometer especialmente as células progenitoras neurais, resultando na morte celular e interrupção da proliferação neuronal, migração e diferenciação, com retardo do crescimento cerebral, afetando a viabilidade da célula neuronal (GARCEZ *et al.*, 2016).

Alguns recém-nascidos com infecção congênita confirmada ou presumida pelo vírus Zika, apresentam um fenótipo característico, caracterizado por microcefalia, sobreposição das suturas cranianas, osso occipital proeminente, pele do couro cabeludo redundante e severo prejuízo neurológico. Outros achados podem incluir pé torto e contraturas múltiplas ou únicas das articulações (artrogripose), presumidamente secundárias ao dano do sistema nervoso central (BRASIL, 2017c). Embora a microcefalia seja o achado principal para o reconhecimento da síndrome, algumas manifestações neurológicas podem ocorrer sem a microcefalia associada e só se tornarem evidentes após o nascimento. As descrições iniciais dos efeitos da infecção intrauterina pelo vírus Zika, centraram-se de forma proeminente no achado de microcefalia congênita.

No estudo de Linden *et al*, há descrição de 13 crianças nascidas de outubro de 2015 a janeiro de 2016 com infecção congênita causada pelo vírus Zika, sem microcefalia ao nascimento. As referidas crianças, nascidas no estado de Pernambuco e Ceará, apresentavam

perímetro cefálico normal ao nascimento e evidência laboratorial de infecção congênita pelo vírus Zika. Todas apresentavam anormalidades cerebrais na neuroimagem, incluindo volume cerebral reduzido, ventriculomegalia, calcificações subcorticais e malformações corticais. Em todos os bebês o crescimento da cabeça diminuiu, e aos 5 meses, 11 deles apresentavam microcefalia (LINDEN *et al.*, 2016). Esses achados fornecem evidências de que lactentes com exposição pré-natal ao vírus Zika, a ausência de microcefalia ao nascimento não exclui a infecção congênita do vírus Zika ou a presença de anormalidades cerebrais. Essas descobertas apoiam as recomendações para o acompanhamento médico com foco no neurodesenvolvimento de todas as crianças expostas ao vírus Zika no período intrauterino, e não só daquelas que apresentavam microcefalia ao nascer.

Os achados oculares descritos por especialistas em recém-nascidos e lactentes incluem nervo óptico com hipoplasia, atrofia parcial ou completa, assim como aumento da escavação papilar e palidez. Na retina observaram-se lesões cicatriciais coriorretinianas, dispersão pigmentar, isoladas ou associadas, que podem acometer tanto o polo posterior como outras regiões mais periféricas da retina. Com menor frequência pode haver retinopatia hemorrágica e vasculatura retiniana anormal. Com menor frequência estas crianças podem apresentar catarata e glaucoma congênito, microftalmia, coloboma de íris e retina (VALENTINE; MARQUEZ; PAMMI, 2016; YEPEZ *et al.*, 2017). Algumas crianças com suspeita de infecção congênita pelo ZIKV, sem lesões estruturais oculares, têm deficiência visual cortical, secundária à anormalidades no sistema visual do cérebro (VERÇOSA *et al.*, 2017).

A perda auditiva associada a outras infecções congênicas virais, é bem descrita, entretanto pouco se sabe sobre a perda auditiva em lactentes com infecção congênita pelo vírus Zika. Leal *et al.*, (2016) mostrou em estudo retrospectivo, uma série de 70 lactentes com idade entre 0 e 10 meses, com microcefalia e evidência laboratorial de infecção congênita pelo vírus Zika, que a prevalência de perda auditiva neurossensorial foi de 5,8%, similar ao que é visto em outras infecções congênicas virais (LEAL *et al.*, 2016). Mais informações são necessárias para entender a prevalência e espectro da perda auditiva em crianças com Zika congênita. Todos os recém-nascidos de mulheres com evidência de infecção por Zika vírus durante a gravidez, devem ter sua acuidade auditiva testada com PEATE, independente do resultado do teste de emissões otoacústicas, porém, diferente do que se pensava anteriormente, atualmente não há evidências que sugiram que a perda auditiva possa ser tardia, não havendo a necessidade de repetição do exame, caso o primeiro, tenha sido normal (ADEBANJO *et al.*, 2017).

Achados clínicos mais recentes em filhos de mulheres com evidência de infecção pelo ZIKV durante a gestação, incluem achados oculares em crianças sem microcefalia ou

anormalidades cerebrais (ZIN *et al.*, 2017), convulsão eletrocardiográfica sem manifestações clínicas (CARVALHO *et al.*, 2017) e paralisia diafragmática em RNs nascidos com microcefalia e artrogripose (ALEXANDRE *et al.*, 2017).

### 2.7.1 Diagnóstico

Os testes laboratoriais para o Zika vírus, têm muitas limitações. O diagnóstico laboratorial consiste principalmente na detecção do RNA viral pelo teste da transcriptase reversa, seguida da reação em cadeia de polimerase (RT-PCR), pelo isolamento viral e pela sorologia específica (IgG e IgM) para o Zika vírus. O RNA do Zika vírus está presente apenas transitoriamente nos fluidos corporais, logo o PCR negativo, não afasta infecção. Os resultados dos testes sorológicos por sua vez, são afetados pelo momento da coleta. Imunoglobulina M (IgM) negativa também não exclui a infecção porque a amostra pode ter sido coletada antes do desenvolvimento de anticorpos IgM, ou depois de terem diminuído. Em contrapartida, anticorpos IgM podem ser detectados por meses após a infecção inicial; na gestante isso pode dificultar a interpretação quanto ao momento em que ocorreu a infecção, se ocorreu antes ou durante a atual gravidez. Em adição, reação cruzada do anticorpo IgM do Zika vírus com de outras flavivirose, pode resultar em um teste positivo, especialmente em pessoas previamente infectadas ou vacinadas para outra flavivirose, o que dificulta ainda mais o diagnóstico (ADEBANJO, *et al.*, 2017).

Os testes laboratoriais recomendados para investigação de infecção congênita, incluem PCR no soro ou na urina e IgM no soro. No líquido, PCR e IgM também podem ser obtidos, uma vez que muitas crianças só apresentaram positividade nesta amostra.

Os testes devem ser coletados, o mais brevemente possível, uma vez que os anticorpos declinam com o passar do tempo, preferencialmente nos primeiros dias de vida após o nascimento. O diagnóstico de Zika congênita é confirmado por PCR positivo. Se anticorpos IgM são detectados em crianças com PCR negativo, a mesma é considerada como provável infecção congênita. Se nem PCR ou IgM são detectados nas amostras obtidas nos primeiros dias de vida, a infecção congênita é improvável, mas não pode ser afastada por completo. O teste de neutralização por redução de placa (PRNT), pode ser usado para ajudar na identificação dos resultados falso positivos (ADEBANJO *et al.*, 2017).

O CDC recomenda (ADEBANJO *et al.*, 2017) em todas as crianças com possível exposição ao Zika vírus durante a gestação, ou achados clínicos sugestivos de síndrome da Zika congênita, que seja realizada investigação diagnóstica com ultrassonografia transfontanela (USGTF), exame oftalmológico incluindo mapeamento de retina e avaliação

auditiva através da realização do exame Potencial Evocado de Tronco Encefálico (PEATE) com 1 mês de vida. Como as crianças com infecção congênita pelo vírus Zika têm alto risco de apresentarem comprometimento do neurodesenvolvimento, é importante a avaliação com especialista, seguida de encaminhamento para serviço especializado e programas de intervenção precoce quando confirmado comprometimento das funções. Além disso, consultas de seguimento com especialistas devem ser consideradas, como com infectologista, para ajudar com o diagnóstico diferencial de outras infecções congênicas e até mesmo na condução da Zika congênita, geneticista para confirmação do fenótipo e investigação de outras causas de microcefalia ou anormalidades congênicas e neurologista com 1 mês de vida, para exame neurológico detalhado e considerações adicionais como solicitação outros exames de imagem, como ressonância magnética ou tomografia de crânio e eletroencefalograma, quando pertinente.

### **2.7.2 Tratamento**

Não há um tratamento específico para a síndrome da Zika congênita assim como da microcefalia. Complicações distintas, entre elas respiratórias, neurológicas, motoras, oftalmológicas e auditivas poderão ocorrer em diferentes crianças. O acompanhamento por diferentes especialistas vai depender das funções que ficarem comprometidas, sendo a avaliação inicial multiprofissional. Existem ações de suporte que podem auxiliar no desenvolvimento do bebê e da criança e este acompanhamento é preconizado pelo Sistema Único de Saúde (SUS) (BRASIL, 2016a). Todas as crianças com esta malformação congênita confirmada devem ser inseridas no programa de estimulação precoce, desde o nascimento até os três anos de idade, período em que o cérebro se desenvolve mais rapidamente. A estimulação precoce visa à maximização do potencial de cada criança, englobando o crescimento físico e a maturação neurológica, comportamental, cognitiva, social e afetiva, que poderão ser prejudicados pela microcefalia e ou anormalidades cerebrais outras, descritas na síndrome da Zika congênita (BRASIL, 2016b).

Segundo Boletim Epidemiológico do Ministério da Saúde (BRASIL, 2019), entre 08/11/2015 a 05/10/2019, o Ministério da Saúde foi notificado sobre 18.282 casos suspeitos de alterações no crescimento e desenvolvimento, possivelmente relacionadas à infecção pelo vírus Zika e outras etiologias infecciosas. Quanto aos casos com investigação concluída, 8.550 (46,8%) foram descartados, 3.474 (19,0%) foram confirmados, 743 (4,1%) foram classificados como prováveis para relação com infecção congênita e 615 (3,4%) foram classificados como inconclusivos. Entre os casos confirmados, 2.969



(85,5%) eram recém-nascidos ou crianças vivas e 505 (14,5%) eram fetos ou óbitos fetais, neonatais e infantis. Entre os casos confirmados de recém-nascidos e crianças vivas, 1.860 (62,6%) estavam recebendo cuidados nos serviços de atenção primária e 1.805 (60,8%) nos serviços de atenção especializada (BRASIL, 2019).

### **3 CONCEITO DA ESTRATÉGIA: Elaboração de um Protocolo Assistencial**

Os protocolos assistenciais (PA), são considerados formas estruturadas de suporte ao manejo clínico, que incluem a definição de objetivos terapêuticos e uma sequência temporal de cuidados e estratégias diagnóstico-terapêuticas definidas, embasados nas melhores evidências científicas disponíveis (POLANCZYK, 2015). Há numerosas evidências na literatura científica de que os chamados *Clinical Practice Guidelines* são efetivos em melhorar os processos e a estrutura dos cuidados em saúde, permitindo o fortalecimento de ações sobre a melhoria assistencial e segurança do paciente (BRASIL, 2010).

#### **3.1 Detecção Precoce do Problema**

No momento atual, onde a preocupação é voltada apenas para os pacientes com microcefalia, se faz necessário chamar atenção dos profissionais de saúde que atuam na área de seguimento ambulatorial pediátrico, para o seguinte fato: pacientes que sofreram exposição intrauterina ao Zika vírus e não apresentam microcefalia ao nascer, também estão sujeitos a sequelas relacionadas à infecção congênita pelo referido vírus. A elaboração de um protocolo multiprofissional de seguimento ambulatorial dessas crianças, é uma estratégia que proporcionará acolhimento e atendimento especializado, com identificação precoce das possíveis sequelas relacionadas à infecção, e por conseguinte estimulação e tratamento precoces. A elaboração do protocolo assistencial se dará após encontros da equipe multiprofissional, embasado nas evidências científicas e na experiência adquirida com o atendimento desses pacientes no ambulatório de *follow-up* da ME-UFRJ. Uma vez pactuado com as chefias e rotinas do serviço, será divulgado para toda a equipe através do site da Maternidade Escola.

#### **3.2 Referencial Prático**

A Rede Cegonha foi implementada pelo Ministério da Saúde em 2010, em parceria com estados e municípios, trazendo um conjunto de iniciativas que envolviam mudanças

no modelo de cuidado à gravidez, ao parto/nascimento e à atenção integral à saúde da criança, com foco nos 2 primeiros anos de vida, em especial no período neonatal. Aos recém-nascidos, se propõe garantir boas práticas de atenção, embasadas em evidências científicas e nos princípios de humanização. Na Rede Cegonha também constitui uma grande preocupação do Ministério da Saúde a qualificação da puericultura do recém-nascido (RN) /lactente na atenção básica, mas para tal é essencial uma chegada ágil e qualificada do RN para início de acompanhamento. De nada valerá um enorme e caro esforço pela sobrevivência neonatal intra-hospitalar, se os profissionais da unidade neonatal não investirem em um adequado encaminhamento para a continuidade da atenção neonatal, agora na atenção básica de saúde. Isso passa pelo contato com a unidade básica de referência de cada RN, pela qualificação do encaminhamento com cartas de encaminhamento que mais do que relatórios de alta retrospectivos da atenção prestada, sejam orientadores do cuidado a ser seguido pelos profissionais da atenção básica em relação àqueles agravos que estejam afetando o RN. Neles também é importante que sejam pactuados os fluxos para encaminhamento pela unidade básica de RN que demande reavaliação pela equipe neonatal, bem como o cronograma de seguimento/ *follow-up* do RN de risco (BRASIL, 2013).

Ao receber alta da maternidade, a criança portadora de microcefalia ou qualquer outra alteração de sistema nervoso central, assim como recomendado pelo Ministério da Saúde (BRASIL, 2017b), tem sua consulta agendada com pediatra, que fará o primeiro atendimento e encaminhará a criança para avaliação com as demais especialidades do seguimento, como neurologista, fisioterapia, oftalmologia, psicologia, serviço social, nutrição dentro outros, garantindo assim um atendimento em sua integralidade. Os pacientes que nascem “aparentemente saudáveis” no entanto, são encaminhados para a puericultura do Sistema Básico de Saúde, onde não passam pelo olhar da equipe multiprofissional. O fato é que a despeito da microcefalia, os pacientes com infecção congênita pelo Zika vírus, poderão desenvolver lesões e deficiências, muitas que ainda estão sendo pesquisadas e estudadas, por se tratar de patologia recentemente descoberta e cuja a história natural ainda está sendo desenhada (BRASIL, 2017c).

#### **4 ANÁLISE DE PROBLEMAS**

O objetivo da análise de problemas é o de estabelecer uma visão geral da situação problemática. É importante lembrar que “problemas não existem independentemente das

peças que os têm – eles existem quando elas os sentem” (Helming e Göbel, 1998). Isso significa que, ao se proceder à análise de problemas, deve ficar claro que atores sociais estão enfocando a realidade. Uma situação pode ser considerada problema para um grupo e solução para outro. Existem diversos instrumentos para se efetuar essa análise. Sua escolha dependerá do método de planejamento que se adote. Trabalhamos a árvore de problemas.

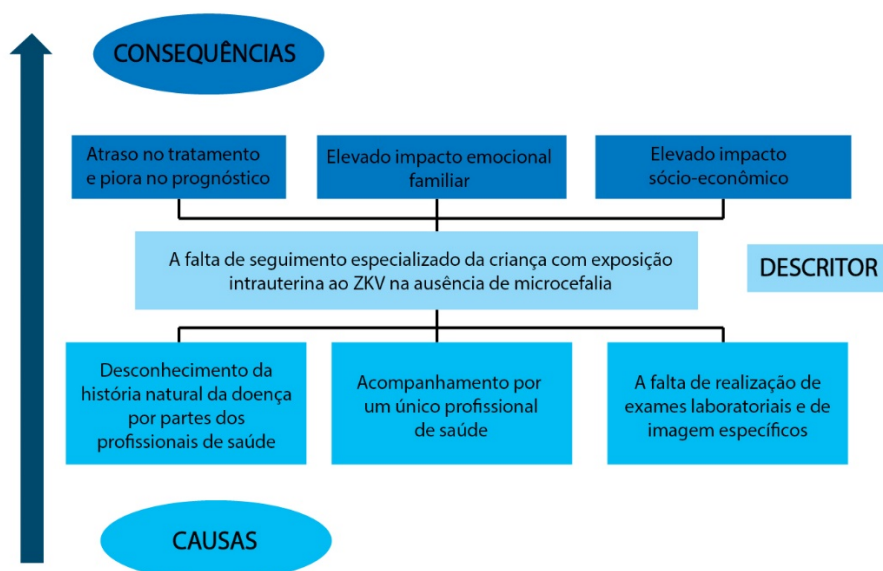
#### **4.1 O Conceito: Árvore de Problemas**

A árvore de problemas é uma ferramenta que serve para identificar as causas e consequências de uma situação que precisa de soluções. O objetivo dessa ferramenta é encontrar as causas para desenvolver projetos que a elimine (CORAL, *et al.*, 2009). Aplicando-se o conceito, pode-se inferir que qualquer processo de mudança é uma solução para uma situação. A mudança (ou inovação), é uma resposta a um problema. Na árvore de problemas, é simples perceber uma relação direta entre causas e consequências do problema central. Transportando-se a ideia ao tema da mudança, percebe-se também claramente o fluxo de um processo de mudança - uma situação anterior, que gera um problema, que leva a determinadas consequências. Nesse contexto, é possível utilizar a árvore de problemas como uma ferramenta para auxiliar na proposição de processos de mudanças planejadas, sendo somente necessário que os envolvidos, tenham capacidade para visão sistêmica e compreendam o contexto da mudança (SOUZA, 2010).

A representação gráfica da árvore de problemas, é feita de forma que o problema é representado pelo tronco, suas principais causas, pelas raízes e o efeito negativo que ela provoca na população-alvo do projeto, pelos galhos e folhas.

##### **4.1.1 Árvore de Problemas - Elaboração de um protocolo assistencial multiprofissional de seguimento ambulatorial para crianças com exposição intrauterina ao Zika vírus na ausência de microcefalia:**

A árvore de problemas apresentada abaixo foi construída com o propósito de contribuir na condução do projeto a ser desenvolvido.



A partir da análise da árvore, conclui-se que a inexistência de um protocolo assistencial de seguimento para os recém-nascidos normocefálicos que sofreram exposição intrauterina ao vírus da Zika, faz com que essas crianças não tenham um seguimento especializado, visto que não são consideradas de risco para o desenvolvimento de possíveis alterações do neurodesenvolvimento. O desconhecimento da história natural da doença por parte dos profissionais de saúde (por se tratar de uma doença recentemente descrita), o fato de serem avaliadas por apenas um profissional e não por equipe multiprofissional e a falta de realização de exames laboratoriais e imagem específicos, capazes de fazer o diagnóstico precoce de possíveis complicações relacionadas a doença, tem como consequência a identificação tardia de sequelas, piora no prognóstico visto que há um atraso tratamento e elevado impacto emocional das famílias, bem como socioeconômico.

## 5 ATORES SOCIAIS

Ator social é definido como um grupo organizado de pessoas, ou até mesmo uma única personalidade, que agindo em determinada realidade, é capaz de transformá-la (MATUS, 1993), para tanto é necessário que esse ator tenha: o controle sobre os recursos relevantes; uma organização minimamente estável; um projeto para intervir nessa realidade.

## 5.1 Matriz de Identificação e Relevância dos Atores Sociais

ATOR SOCIAL	VALOR	INTERESSE
Mestranda	Alto	++
Neuropediatra do setor de Follow-up	Alto	++
Oftalmologista do setor do Follow-up	Alto	++
Equipe de Fisioterapia do Follow-up	Alto	++
Equipe de Psicologia do Follow-up	Alto	++
Equipe de Pediatria do Follow-up	Alto	++
Musicoterapia	Alto	++
Residentes de Neonatologia	Médio	+
Equipe da Tecnologia da Informação	Médio	-
SISREG	Alto	-
Direção da Maternidade Escola da UFRJ	Alto	++
Coordenação da Neonatologia	Alto	++

### 5.1.1 Análise de Atores Sociais

A equipe do ambulatório de seguimento de recém-nascido de risco da Maternidade Escola da UFRJ é formada por equipe multiprofissional, constituída atualmente por 4 pediatras, incluindo a pesquisadora do tema em questão, um neuropediatra, uma oftalmologista, uma equipe de fisioterapeutas, psicólogas, musicoterapeutas e uma técnica de enfermagem. O fato de projeto tratar da elaboração de um protocolo assistencial multiprofissional, todos os atores envolvidos diretamente no atendimento desses pacientes, têm alto valor, se tornando fundamental a participação de toda equipe, cada um dotado do conhecimento técnico-científico referente à sua área de atuação, embasado nas boas práticas.

Os residentes de neonatologia têm valor médio, pois apesar de não atuarem de forma direta na elaboração deste protocolo, atuam de forma indireta, ajudando na sensibilização dos demais profissionais envolvidos na assistência neonatal e pediátrica, das possíveis complicações que os pacientes podem apresentar ao longo do seu crescimento e desenvolvimento, a despeito da microcefalia ao nascimento.

A equipe de tecnologia da informação tem a responsabilidade de ajudar na divulgação do protocolo na instituição e a equipe responsável pela regulação dos exames de imagem (SISREG), tem um alto valor, embora pouco interesse no assunto.

A direção da Maternidade Escola, composta pela direção geral, vice-direção e diretores adjuntos assim como a coordenação da neonatologia, têm alto valor, por estimularem e viabilizarem a pesquisa dentro da instituição, permitindo constante melhoria nas práticas assistenciais.

## **6. PLANO DE AÇÃO E PROPOSTA DE INTERVENÇÃO**

O plano de ação é uma forma organizada e que segue metodologia definida para definir metas e objetivos, as atividades que devem ser realizadas, apontar os responsáveis por desenvolver cada uma delas e acompanhar o andamento de um projeto, para que a pessoa possa atingir os melhores resultados (RIBENBOIM, 2018). É uma ferramenta largamente utilizada, e serve como um mapa para atingir os objetivos pretendidos, estimando-se os recursos necessários e prazos para cumpri-los.

### 6.1 – Ações Estratégicas:

<b>Ação Estratégica 1:</b> Elaborar um protocolo assistencial multiprofissional de seguimento ambulatorial, para crianças com exposição intrauterina ao vírus Zika, que não apresentam microcefalia ao nascer.						
<b>Operações</b>	<b>Dificuldade</b>	<b>Facilidade</b>	<b>Recurso</b>			
1- Elaboração do documento, com fluxo, intervalo de atendimento, especialistas, exames laboratoriais e de imagem e tratamento.  2-Pactuação entre as chefias, rotinas dos serviços e equipe multi.	1-Literatura escassa sobre o tema em questão.  2- Escassez de tempo das chefias, rotinas e da equipe multidisciplinar.	1- A ME-UFRJ tem no seu quadro de funcionários do ambulatório de follow-up, grande parte dos especialistas envolvidos no acompanhamento dessas crianças.  2- Motivação por parte da equipe multidisciplinar, que participa da pesquisa.	<b>Financeiros</b>	<b>Organizativo</b>	<b>Poder</b>	<b>Material</b>
			Próprios do proponente.	Agendar reuniões entre a equipe para discutir e elaborar o documento.	Direção da Unidade e coordenadores dos serviços.	Estrutura física e de materiais já existentes na Unidade.
<b>Ação Estratégica 1 (continuação...):</b> Elaborar um protocolo assistencial multiprofissional de seguimento ambulatorial, para crianças com exposição intrauterina ao vírus Zika, que não apresentaram microcefalia ao nascer.						
<b>Data</b>	<b>Responsável</b>	<b>Avaliação</b>	<b>Monitoramento</b>			
Dez/19	Mestranda, com a colaboração da equipe multidisciplinar que atua no ambulatório de follow-up.	Instrumento será avaliado pelos especialistas e orientadores do projeto.	Nº de participantes da reunião/Nº total de pessoas envolvidas no projeto X 100.			

<b>Ação Estratégica 2: Divulgar o protocolo na instituição</b>						
<b>Operações</b>	<b>Dificuldade</b>	<b>Facilidade</b>	<b>Recurso</b>			
<p>1. Apresentar o documento à Direção, coordenação da neonatologia e aos profissionais que atuam no ambulatório de follow-up.</p> <p>2. Agendar reuniões com a equipe da TI (tecnologia da informação) para inserir o protocolo no site da ME UFRJ.</p> <p>3. Disponibilizar o documento em pastas para livre acesso, no ambulatório e UTI neonatal.</p>	<p>Equipe numerosa e com pouca disponibilidade de tempo.</p>	<p>1. Boa comunicação entre os funcionários da Instituição</p> <p>2. Acesso ao protocolo através do site da ME-UFRJ.</p>	<b>Financeiros</b>	<b>Organizativo</b>	<b>Poder</b>	<b>Material</b>
			<p>Sem custo.</p>	<p>Agendar reuniões com os envolvidos.</p>	<p>Direção e coordenação da equipe da TI.</p>	<p>Estrutura física, computadores e materiais já existentes na unidade.</p>
<b>Ação Estratégica 2 (continuação...): Divulgar o protocolo na instituição</b>						
<b>Data</b>	<b>Responsável</b>	<b>Avaliação</b>	<b>Monitoramento</b>			
Jan/20	Mestranda, com a colaboração da equipe que atua na área da tecnologia da informação.	A avaliação da divulgação se dará através do retorno trazido pelos coordenadores, que estarão em contato regular com as suas equipes.	Monitorar o número de acessos ao protocolo através do site da ME-UFRJ.			



Ação Estratégica 3: Implementar o protocolo na instituição						
Operações	Dificuldade	Facilidade	Recurso			
			Financeiros	Organizativo	Poder	Material
1. Implementação do protocolo.  2. Verificar a adesão ao protocolo.	1. Dificuldade em agendar os exames não disponíveis na ME - UFRJ (SISREG).  2. Demora no agendamento.	A instituição conta com equipe multiprofissional, com expertise no acompanhamento de pacientes com alterações do neurodesenvolvimento.	Sem custo.	Reunião com a equipe multidisciplinar que atua no ambulatório	Profissionais que atendem no ambulatório.	Estrutura física e de materiais já existentes na unidade.
Ação Estratégica 3: Implementar o protocolo na instituição						
Data	Responsável	Avaliação	Monitoramento			
Jan/20	Mestranda, com a colaboração da equipe multidisciplinar que atua no ambulatório de follow-up.	Indicador de adesão.	Nº de pacientes com Zika congênita/ Nº de pacientes com Zika que estão seguindo o protocolo X 100.			

## **6.2 Resultados Esperados das Ações Estratégicas Propostas:**

Espera-se chamar atenção dos profissionais de saúde que prestam assistência ambulatorial pediátrica, que muito ainda temos que aprender sobre a síndrome da Zika congênita. Após o enfrentamento da epidemia que alarmou todo o mundo, quando toda a comunidade científica trabalhou em novas descobertas, se faz necessário um olhar atento para os pacientes que nascem “aparentemente saudáveis”, mas que podem evoluir com deficiências relacionadas à infecção. Elas precisam ser reconhecidas. Espera-se ainda que a implementação do protocolo elaborado neste projeto, com condutas diagnósticas e terapêuticas desenvolvidas a partir de critérios técnicos e científicos, oriente um acompanhamento seguro e humanizado, possibilitando uma intervenção precoce e consequentemente uma melhora no prognóstico desses pacientes.

## REFERÊNCIAS

ADEBANJO, T. *et al.* Update: interim guidance for diagnosis, evaluation, and management of infants with possible congenital Zika virus infection — United States, October 2017. **MMWR. Morbidity and Mortality Weekly Report**, v. 66, n. 41, p. 1089–1099, 2017.

ALEXANDRE, C. *et al.* Lessons learned at the epicenter of Brazil's congenital Zika epidemic: evidence from 87 confirmed cases. **Clinical Infectious Diseases**, v. 64, n. 10, p. 1302–1308, 2017.

ARAGÃO, M. de F. V. *et al.* Clinical features and neuroimaging (CT and MRI) findings in presumed Zika virus related congenital infection and microcephaly: retrospective case series study. **BMJ**, n. 353, p. i1901 2016. Disponível em: <doi: <https://doi.org/10.1136/bmj.i1901>> Acesso em: 05 no. 2017.

BARJAS-CASTRO, M. L. *et al.* Probable transfusion-transmitted Zika virus in Brazil. **Transfusion**, v. 56, n. 7, p. 1684–1688, 2016.

BAUD, D.; GUBLER, D. J.; SCHAUB, B.; LANTERI, M. C.; MUSSO, D. An update on ZIKA virus infection. **Lancet**, v. 390, p. 2099-2109, 2017.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. **Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas**. 1.ed. v 1, Brasília: Ministério da Saúde, 2010.

BRASIL. Ministério da Saúde. Atenção à Saúde do Recém-Nascido. Guia para os Profissionais de Saúde. **Intervenções Comuns, Icterícia e Infecções**. 2.ed. v 2, Brasília: Ministério da Saúde, 2013.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. **Orientações integradas de vigilância e atenção à saúde no âmbito da Emergência de Saúde Pública de Importância Nacional**: 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 Brasília: Ministério da Saúde, 2017a.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. **Vírus Zika no Brasil: a resposta do SUS**. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Brasília: Ministério da Saúde, 2017c

BRASIL. Ministério da Saúde. Portal da Saúde. **Ministério da Saúde declara fim da Emergência Nacional para Zika e microcefalia**. Ministério da Saúde, 2015a. Disponível em: <http://portalsaude.saude.gov.br/index.php/o-inisterio/principal/secretarias/svs/noticias-svs/28348-ministerio-da-saude-declara-fim-da-emergencia-nacional-para-zika-e-microcefalia>

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. **Protocolo de vigilância e resposta à ocorrência de microcefalia relacionada à infecção pelo vírus Zika**. Plano nacional de enfrentamento á microcefalia no Brasil. Brasília: Ministério da Saúde, 2015b.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. **Protocolo de vigilância e resposta à ocorrência de microcefalia relacionada à infecção pelo vírus Zika**. Plano nacional de enfrentamento á microcefalia no Brasil. Brasília: Ministério da Saúde, 2015c.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. **Orientações integradas de vigilância e atenção à saúde no âmbito da Emergência de Saúde Pública de Importância Nacional**. Brasília: Ministério da Saúde, 2016b.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. **Protocolo de vigilância e resposta à ocorrência de microcefalia e/ou alterações do sistema nervoso central (SNC)**. Brasília: Ministério da Saúde, 2016a.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. **Monitoramento integrado de alterações no crescimento e desenvolvimento relacionadas à infecção pelo vírus Zika e outras etiologias infecciosas, até a Semana Epidemiológica 28, 2017**. Boletim Epidemiológico, v. 48, n. 24, p. 1–9, 2017a.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Síndrome congênita associada à infecção pelo vírus Zika: situação epidemiológica, ações desenvolvidas e desafios, 2015 a 2019. **Boletim Epidemiológico**, n.esp, p. 1–31, 2019.

BRITO, C. Zika virus: a new chapter in the history of medicine. **Acta Médica Portuguesa**, v. 28, n. 6, p. 679–680, 2016.

BRITO, C. A. A. de; CORDEIRO, M. T. One year after the Zika virus outbreak in Brazil: From hypotheses to evidence. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 49, n. 5, p. 537–543, 2016.

CALVET, G.; AGUIAR R. S.; MELO A. S. Detection and sequencing of Zika virus from amniotic fluid of fetuses with microcephaly in Brazil: a case study. **Lancet Infect Dis**, v. 16, p. 653–60, 2016.

CAMPOS, G.; BANDEIRA, A.; SARDI, S. Zika virus outbreak, Bahia Brazil. **Emerging Infectious Diseases**, v. 21, n. 10, p. 1881, 2015.

CAMPOS, R. de M.; CIRNE-SANTOS C.; MEIRA G. L. Prolonged detection of Zika virus RNA in urine samples during the ongoing Zika virus epidemic in Brazil. **J Clin Virol**. v. 77, p. 69–70, 2016.

CAO-LORMEAU, V. M.; MUSSO, D. Emerging arboviruses in the Pacific. **The Lancet**, v. 384, n. 9954, p. 1571–1572, 2014.

CARVALHO, M. D. C. G. *et al.* Sleep EEG patterns in infants with congenital Zika virus syndrome. **Clinical Neurophysiology**, v. 128, n. 1, p. 204–214, 2017.

COULOMBIER, D. *et al.* Rapid risk assessment: microcephaly in Brazil potentially linked to the Zika virus epidemic. **European Centre for Disease Prevention and Control**, Stockholm: ECDC; 2015.

CORAL, Elisa; Ogliari, André; ABREU, Aline França de. **Gestão integrada inovação: estratégia, organização e desenvolvimento de produtos**. 1.ed. São Paulo: Atlas, 2009.

CORDEIRO, M. T. *et al.* Results of a Zika virus (ZIKV) immunoglobulin m-specific diagnostic assay are highly correlated with detection of neutralizing anti-ZIKV antibodies in neonates with congenital disease. **Journal of Infectious Diseases**, v. 214, n. 12, p. 1897–1904, 2016.

COSTA, F.; SARNO, M.; KHOURI, R. *et al.* Emergence of congenital Zika syndrome: viewpoint from the front lines. **Ann Intern Med**, v. 164, n.10, p. 689-691, 2016.

FRANÇA, G. V. A. *et al.* Congenital Zika virus syndrome in Brazil: a case series of the first 1501 livebirths with complete investigation. **Lancet**, v. 388, n. 10047, p. 891–897, 2016.

GARCEZ, P. P. *et al.* Zika virus impairs growth in human neurospheres and brain organoids. **Science**, v. 352, n. 6287, p. 816–818, 2016.

HAZIN, A. *et al.* Correspondence uveitis associated with Zika virus infection. **The New England Journal of Medicine**, n. 374, p. 2193–2195, 2016.

HELMING, S. & GÖBEL, M. *Planejamento de Projeto Orientado por Objetivos*, Deutsche Gesellschaft für Technische Zusammenarbeit, Eschborn, 1998.

LEAL, M. C. *et al.* Hearing loss in infants with microcephaly and evidence of congenital Zika virus infection: Brazil, November 2015–May 2016. **MMWR. Morbidity and Mortality Weekly Report**, v. 65, n. 34, p. 917–919, 2016.

LINDEN, V. V. D. *et al.* Description of 13 infants born during october 2015–january 2016 with congenital Zika virus infection without microcephaly at birth - Brazil. **MMWR. Morbidity and Mortality Weekly Report**, v. 65, n. 47, 2016.

MANN, T. Z.; HADDAD, L.B.; WILLIAMS, T.R., *et al.* Breast milk transmission of flaviviruses in the context of Zika virus: a systematic review. **Paediatr Perinat Epidemiol**, v. 32, n. 4, p. 358-368, 2018.

MASSAD, E. *et al.* On the origin and timing of Zika virus introduction in Brasil. **Epidemiology and Infection**, v. 145, n. 11, p. 2303-2312, 2017.

MATUS, Carlos. El Plan como Apuesta. Revista PES (Planeación Estratégica Situacional). Caracas, Venezuela: Fundación Altadir, n. 2, p. 9-59, abril, 1993.

MEANEY-DELMAN, D. *et al.* Prolonged detection of Zika virus RNA in pregnant women. **Obstet Gynecol**, v. 128, n. 4, p. 724-730, 2016.

MOORE, C. A. *et al.* Characterizing the pattern of anomalies in congenital Zika syndrome for pediatric clinicians. **JAMA Pediatrics**, v. 171, n. 3, p. 288, 2017.

MUSSO, D.; BOSSIN, H.; MALLETT, H. P. *et al.* Zika virus in French Polynesia 2013-14: anatomy of a completed outbreak. **Lancet Infect Dis**, 18 (5):e172-e182, 2018.

OLIVEIRA-SZEJNFELD, P S. de *et al.* Congenital Brain Abnormalities and Zika Virus: What the Radiologist Can Expect to See Prenatally and Postnatally. **Radiology**, v. 281, n. 1, p. 203–218, 2016.

OPAS/OMS BRASIL. Perguntas e respostas sobre o vírus Zika e suas consequências. Atualizado em fevereiro de 2017. Disponível em: [https://www.paho.org/bra/index.php?option=com\\_content&view=article&id=5292:perguntas-e-respostas-sobre-o-virus-zika-e-suas-consequencias&Itemid=882](https://www.paho.org/bra/index.php?option=com_content&view=article&id=5292:perguntas-e-respostas-sobre-o-virus-zika-e-suas-consequencias&Itemid=882) > Acesso em: 10 jan. 2018.

PAN AMERICAN HEALTH ORGANIZATION. Neurological syndrome, congenital malformations, and Zika virus infection. Implications for public health in the Americas. Pan American Health Organization, p. 1–11, 2015.

POLANCZYK, Carisi Anne; PROMPT, Carlos Alberto; FERREIRA, Jair; CAYE, Lúcia; VACARO, Renato; KUCHENBECKER, Ricardo; MAMAD, Simone. **Protocolos Assistenciais como Estratégia de Adesão às Melhores Práticas Clínicas e Otimização de Recursos**. Disponível em: <https://www.ipea.gov.br/observatorio/casoteca/103-casoteca/resumos-de-casos-da-literatura/154-experiencia-protocolos-assistenciais-como-estrategia-de-adesao-as-melhores-praticas-clinicas-e-otimizacao-de-recursos>. Acesso em 12 mar. 2015.

ROZÉ, B. *et al.* Zika virus detection in cerebrospinal fluid from two patients with encephalopathy, Martinique, February 2016. **Euro surveillance**, v. 21, n. 16, p. 30205, 2016.

Ribenboim, A. Como criar um Plano de Ação. Disponível em: <https://www.siteware.com.br/projetos/como-criar-um-plano-de-acao>

SOUZA, B.C.C. **Gestão da Mudança e da Inovação: Árvore de Problemas como Ferramenta para Avaliação da Impacto da mudança**. Revista de Ciências Gerenciais. São Paulo, v.14, n.19,p.1-18, 2010.

THIRY-CHERQUES, H.R, **Modelagem de Projetos**, 2ed, 2004.

VALENTINE, G.; MARQUEZ, L.; PAMMI, M. Zika virus-associated microcephaly and eye lesions in the newborn. **Journal of the Pediatric Infectious Diseases Society**, v. 5, n. 3, p. 323–328, 2016.

VERÇOSA, I. *et al.* The visual system in infants with microcephaly related to presumed congenital Zika syndrome. **Journal of AAPOS**, v. 21, n. 4, p. 300–304, 2017.

VILLAR, J. *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. **The Lancet**, v. 384, n. 9946, p. 857–868, 2014.

VON DER HAGEN, M. *et al.* Diagnostic approach to microcephaly in childhood: A two-center study and review of the literature. **Developmental Medicine and Child Neurology**, v. 56, n. 8, p. 732–741, 2014.

WOODS, C. G. Human microcephaly. **Curr Opin Neurobiol**, v.14, n.1, p.112–117, 2004.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). **Screening, assessment and management of neonates and infants with complications associated with Zika virus exposure in utero: rapid advice guideline**. Geneva: The Organization, WHO, 2016a.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). **Avaliação de bebês com microcefalia no contexto do vírus Zika: orientações provisórias**. WHO, 2016b. Disponível em: <<http://www.who.int/csr/resources/publications/zika/assessment-infants/en/>>. Acesso em: 14 dez. 2016.

YEPEZ, J. B. *et al.* Ophthalmic manifestations of congenital Zika syndrome in Colombia and Venezuela. **JAMA Ophthalmology**, v. 135, n. 5, p. 440, 2017.

ZIN, A. A. *et al.* Screening criteria for ophthalmic manifestations of congenital Zika virus infection. **JAMA Pediatrics**, p. 1–8, 2017.

**APÊNDICE F****PROTOCOLO ASSISTENCIAL PARA CRIANÇAS COM  
EXPOSIÇÃO INTRAUTERINA AO VÍRUS ZIKA NA  
AUSÊNCIA DE MICROCEFALIA****Neonatologia**

---

Rotinas Assistenciais da Maternidade-Escola  
da Universidade Federal do Rio de Janeiro

**Considerações iniciais**

A infecção congênita pelo Zika vírus pode levar a uma série de anormalidades no recém-nascido, dentre elas a microcefalia, anormalidades visuais e auditivas. Entretanto, pacientes que sofreram exposição intrauterina ao vírus Zika e não apresentam microcefalia ao nascer, também estão sujeitos às sequelas, na maior parte das vezes, não notadas ao nascimento.

O Protocolo poderá ser aplicado no paciente com microcefalia, contudo os intervalos entre as consultas e avaliação dos especialistas podem ser alterados de acordo com o comprometimento das funções.

**Objetivo**

Promover assistência multiprofissional às crianças com exposição intrauterina ao vírus Zika, a despeito da presença de microcefalia ao nascimento.

**Assistência ao RN com exposição intrauterina ao ZIKV ao nascimento**

- Ao nascimento, seguir as recomendações do Ministério da Saúde de garantir o contato pele-a-pele, o clampeamento do cordão umbilical em tempo oportuno (após cessados os batimentos, que se verifica entre 1 a 3 minutos do nascimento), a amamentação na primeira hora de vida e a realização de procedimentos de rotina somente após esse período. Nos casos em que houver a necessidade de reanimação neonatal, seguir as recomendações das Diretrizes de Reanimação da Sociedade Brasileira de Pediatria.
- Após anamnese e exame físico minucioso e realização das medidas antropométricas, o RN sadio deve ser encaminhado ao alojamento, logo após o nascimento, onde deve permanecer com a mãe em tempo integral, até a alta. O aleitamento materno não está contraindicado. Aqueles



pacientes que não forem elegíveis para o alojamento conjunto, devem ser encaminhados aos cuidados da equipe da UTI Neonatal.

### Exames de imagem e laboratorial iniciais

- A família deve ser informada sobre a necessidade da realização de todos os procedimentos necessários à investigação diagnóstica, e a equipe deve disponibilizar-se a sanar possíveis dúvidas.

#### ❖ Exames Laboratoriais:

RT-PCR (Biologia Molecular)	
Zika vírus Chikungunya Dengue	-Sangue do cordão ou sangue periférico, 3mL -LCR nos microcefálicos, nas primeiras 48h de vida
Sorologia (IgM e IgG)	
Zika vírus Chikungunya TORCHS	-Sangue periférico no quinto dia de vida, mínimo de 3mL

- Os exames de RT-PCR devem ser encaminhados ao LACEN (Laboratório Central de Saúde Pública Noel Nutels) e as sorologias encaminhadas ao laboratório de apoio da ME-UFRJ.

#### ❖ Outros Exames:

- Ultrassonografia Transfontanela com Doppler (na primeira semana de vida).
- Triagem Auditiva Neonatal- Emissões Otoacústicas Evocadas Transientes (nas primeiras 48h de vida).
- Triagem Ocular Neonatal, contemplando o Teste do Reflexo Vermelho (nas primeiras 48h de vida) e Mapeamento de Retina (na primeira semana de vida).

### Acompanhamento ambulatorial

- Os recém-nascidos expostos devem ser encaminhados ao ambulatório de seguimento da ME-UFRJ e acompanhados por equipe multiprofissional, composta por pediatra, neurologista pediátrico, oftalmologista, fisioterapeuta, psicólogo, fonoaudiólogo, musicoterapeuta, enfermeiro e nutricionista.

- A primeira consulta com o pediatra deve ocorrer preferencialmente na primeira semana de vida e a assistência geral ao recém-nascido seguir as normas preconizadas pelo Ministério da Saúde. Solicitar exame de imagem cerebral (TC ou RNM de encéfalo) visando um estudo mais acurado da anatomia cerebral, PEATE (Potencial Evocado Auditivo de Tronco Encefálico), idealmente no primeiro mês de vida, e novo mapeamento de retina a ser realizado com 30 dias e 4 meses de vida. Nesta consulta, checar:

Resultado da Investigação laboratorial específica do RN para triagem infecciosa para o ZIKV:

- Sangue do cordão umbilical e/ou periférico;
  - Triagem infecciosa para TORCHS, dengue e chikungunya.
  - Líquido cefalorraquidiano dos microcefálicos
- 
- As demais consultas com pediatra, devem ocorrer com intervalo mensal nos primeiros 6 meses, bimestral dos 6 aos 12 meses, trimestral dos 12 aos 18 meses e quadrimestral a partir dos 18 meses de vida, com atenção especial ao neurodesenvolvimento.
  - O neurodesenvolvimento global deve ser avaliado de forma longitudinal por pediatra, neurologista pediátrico e fisioterapeuta. Na primeira consulta com o pediatra, a criança deve ser encaminhada para os referidos especialistas, que agendarão o retorno de acordo com o comprometimento das funções. A fisioterapia encaminhará para tratamento especializado ou estimulação apenas, conforme avaliação individual. O encaminhamento para os demais especialistas se dará sempre que necessário.

Todas as crianças com infecção congênita confirmada, devem ser inseridas no programa de estimulação precoce, do nascimento até os três anos de idade, período em que o cérebro se desenvolve mais rapidamente. A estimulação precoce visa à maximização do potencial de cada criança, englobando o crescimento físico e a maturação neurológica, comportamental, cognitiva, social e afetiva.

**LEITURA SUGERIDA**

ADEBANJO, T. *et al.* Update: interim guidance for diagnosis, evaluation, and management of infants with possible congenital Zika virus infection — United States, October 2017. **CDC, MMWR. Morbidity and Mortality Weekly Report**, v. 66, n. 41, p. 1089–1099, 2017.

ALVES, L. V.; PAREDES, C. E.; SILVA, G. C. *et al.* Neurodevelopment of 24 children born in Brazil with congenital Zika syndrome in 2015: a case series study. **BMJ Open**, n. 8, p. e021304, 2018.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Ações Programáticas e Estratégicas. **Além da sobrevivência: práticas integradas de atenção ao parto, benéficas para a nutrição e a saúde de mães e crianças**. Ministério da Saúde, Secretaria de Atenção à Saúde, Área Técnica de Saúde da Criança e Aleitamento Materno. 1. ed., 1. reimp. Brasília: Ministério da Saúde, 2013.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. **Protocolo de vigilância e resposta à ocorrência de microcefalia relacionada à infecção pelo vírus Zika**. Plano nacional de enfrentamento à microcefalia no Brasil. Brasília: Ministério da Saúde, 2015.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. **Orientações integradas de vigilância e atenção à saúde no âmbito da Emergência de Saúde Pública de Importância Nacional**. Brasília: Ministério da Saúde, 2016.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. **Orientações integradas de vigilância e atenção à saúde no âmbito da Emergência de Saúde Pública de Importância Nacional: 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** Brasília: Ministério da Saúde, 2017.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretariade Vigilância em Saúde. Síndrome congênita associada à infecção pelo vírus Zika: situação epidemiológica, ações desenvolvidas e desafios, 2015 a 2019. **Boletim Epidemiológico**, n.esp, p. 1–31, 2019.

FAIÇAL, A. V. *et al.* Neuro developmental delay in normocephalic children with in utero exposure to Zika virus. **BMJ Paediatrics Open**, v. 3, p. 1-3, 2019.

FANDIÑO-CÁRDENAS, M. *et al.* Zika virus infection during pregnancy and sensorineural hearing loss among children at 3 and 24 months post-partum. **Journal of Tropical Pediatrics**, p. 1–8, 2018.

LEAL, M. DE C.; RAMOS, D. S.; CALDAS NETO, S. S. Hearing Loss From Congenital Zika Virus Infection. **Topics in Magnetic Resonance Imaging**, v. 28, n. 1, p. 19-22, 2019.

MANN T. Z.; HADDAD L.B.; WILLIAMS T.R., *et al.* Breast milk transmission of flaviviruses in the context of Zika virus: a systematic review. **Paediatr Perinat Epidemiol**, v. 32, n. 4, p. 358-368, 2018.

ZIN, A. A. *et al.* Screening criteria for ophthalmic manifestations of congenital Zika virus infection. **JAMA Pediatrics**, p. 1–8, 2017.