



**UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA**  
**FACULDADE DE MEDICINA DA BAHIA**  
Fundada em 18 de fevereiro de 1808



## **Monografia**

# **Características das alterações neuroanatômicas na síndrome congênita associada à infecção pelo Zika vírus**

**Thalita Madeira de Almeida**

Salvador (Bahia)  
Outubro, 2018

## FICHA CATALOGRÁFICA

Ficha catalográfica elaborada pelo Sistema Universitário de Bibliotecas (SIBI/UFBA), com os dados fornecidos pelo(a) autor(a).

de Almeida, Thalita Madeira

Características das alterações neuroanatômicas na síndrome congênita associada à infecção pelo Zika vírus / Thalita Madeira de Almeida. -- Salvador, 2018.

53 f. : il

Orientadora: Letícia Marques dos Santos.

TCC (Graduação - Medicina) -- Universidade Federal da Bahia, Faculdade de Medicina da Bahia, 2018.

1. Zika vírus. 2. Microcefalia. 3. Anormalidades congênitas. 4. Neuroimagem. I. dos Santos, Letícia Marques. II. Título.



**UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA**  
**FACULDADE DE MEDICINA DA BAHIA**  
Fundada em 18 de fevereiro de 1808



## **Monografia**

# **Características das alterações neuroanatômicas na síndrome congênita associada à infecção pelo Zika vírus**

**Thalita Madeira de Almeida**

Professor orientador: **Letícia Marques dos Santos**

Monografia de Conclusão do Componente Curricular MED-B60/2018.2, como pré-requisito obrigatório e parcial para conclusão do curso médico da Faculdade de Medicina da Bahia da Universidade Federal da Bahia, apresentada ao Colegiado do Curso de Graduação em Medicina.

Salvador (Bahia)  
Outubro, 2018

**Monografia:** “*Características das alterações neuroanatômicas na síndrome congênita associada à infecção pelo Zika vírus*”, de **Thalita Madeira de Almeida**.

Professor orientador: **Letícia Marques dos Santos**

**COMISSÃO REVISORA:**

- **Letícia Marques dos Santos** (Presidente, Professora orientadora), Professora do Instituto de Humanidades, Artes e Ciências da Universidade Federal da Bahia
- **Florisneide Rodrigues Barreto**, Preceptora do Departamento de Saúde Coletiva do Instituto de Saúde Coletiva
- **Renée Amorim dos Santos Félix**, Departamento de Patologia e Medicina Legal, Faculdade de Medicina da Bahia.

**TERMO DE REGISTRO ACADÊMICO:** Monografia avaliada pela Comissão Revisora, e julgada apta à apresentação pública no VIII Seminário Estudantil de Pesquisa da Faculdade de Medicina da Bahia/UFBA, com posterior homologação do conceito final pela coordenação do Núcleo de Formação Científica e de MED-B60 (Monografia IV). Salvador (Bahia), em \_\_\_ de \_\_\_\_\_ de 2018.

*“Girassol leva tempo se preparando, cresce devagar enfrentando mil inimigos, formigas vorazes, caracóis do mal, ventos destruidores. Depois de meses, um dia pá! Lá está o botãozinho todo catita, parece que já vai abrir.” (Caio Fernando Abreu)*

## **EQUIPE**

- Thalita Madeira de Almeida, Faculdade de Medicina da Bahia/UFBA. Correio-e: thalita.almeida@gmail.com;.
- Letícia Marques dos Santos, Instituto de Humanidades, Artes e Ciências/UFBA;
- Darci Neves dos Santos, Instituto de Saúde Coletiva/UFBA;
- Cristiane Wanderley Cardoso, Secretaria Municipal de Saúde/ Centro de Informações Estratégicas em Vigilância em Saúde

## **INSTITUIÇÕES PARTICIPANTES**

### **UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA**

- Faculdade de Medicina da Bahia (FMB)
- Instituto de Saúde Coletiva (ISC)

### **SECRETARIA MUNICIPAL DE SAÚDE DE SALVADOR**

- Centro de Informações Estratégicas de Vigilância em Saúde

## **FONTES DE FINANCIAMENTO**

1. CNPq – Processo 440557/2016.0
2. UFBA – Edital PROPESQ 2016
3. Recursos próprios.

## AGRADECIMENTOS

- ◆ À minha professora orientadora, doutora **Letícia Marques dos Santos**, pela constante presença, disponibilidade e dedicação.
- ◆ À professora doutora **Darci Neves dos Santos**, por ter me acolhido em seu grupo de pesquisa e ter possibilitado a realização deste trabalho.
- ◆ À coordenadora do Centro de Informações Estratégicas em Vigilância em Saúde, doutora **Critiane Wanderley Cardoso**, pela parceria e por ter cedido o banco de dados a partir do qual este trabalho foi desenvolvido.
- ◆ Aos colegas de grupo de pesquisa, **Lucas Monteiro dos Santos** e **Mirela Máisa de Souza Silva**, pelo auxílio durante o processo de trabalho com o banco de dados.
- ◆ Às professoras **Florisneide Rodrigues Barreto** e **Renée Amorim dos Santos Félix**, membros da Comissão Revisora desta Monografia, pela solicitude e contribuições dadas.

## SUMÁRIO

<b>ÍNDICE DE QUADROS, FIGURAS E TABELAS</b>	<b>2</b>
<b>I. RESUMO</b>	<b>3</b>
<b>II. OBJETIVOS</b>	<b>4</b>
<b>III. FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA</b>	<b>5</b>
<b>IV. METODOLOGIA</b>	<b>7</b>
<b>V. RESULTADOS</b>	<b>13</b>
V.1 Perfil sócio demográfico e características individuais das crianças acometidas pela síndrome congênita associada à infecção pelo Zika vírus	13
V.2 Alterações neuroanatômicas na síndrome congênita associada à infecção pelo Zika vírus e diferenças de acordo com as características individuais	16
<b>VI. DISCUSSÃO</b>	<b>21</b>
<b>VII. CONCLUSÕES</b>	<b>29</b>
<b>VIII. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS</b>	<b>30</b>
<b>IX. SUMMARY</b>	<b>34</b>
<b>X. ANEXOS</b>	<b>35</b>
• ANEXO 1: Principais alterações observadas nos casos de microcefalia com alterações no cérebro	36
• ANEXO 2: Parecer do Comitê de Ética em Pesquisa	37
<b>XI. APÊNDICES</b>	<b>45</b>
• APÊNDICE 1: Ficha de Registro de Dados	46



## ÍNDICE DE QUADROS, FIGURAS E TABELAS

<b>QUADRO</b>	<b>Pág</b>
<b>Quadro 1.</b> Variação dos critérios de notificação e confirmação de caso de síndrome congênita associada à infecção pelo Zika vírus	8
 <b>FIGURAS</b>	
<b>Figura 1.</b> Fluxograma de tratamento dos dados	11
<b>Figura 2.</b> Frequência das alterações observadas em exame de neuroimagem das crianças acometidas pela síndrome congênita associada à infecção pelo Zika vírus. Salvador-BA, 2015-2016	17
 <b>TABELAS</b>	
<b>Tabela 1.</b> Descrição das características individuais das crianças acometidas pela síndrome congênita associada à infecção pelo Zika vírus. Salvador-BA, 2015-2016	13
<b>Tabela 2.</b> Descrição das variáveis sócio-demográficas das genitoras das crianças acometidas pela síndrome congênita associada à infecção pelo Zika vírus. Salvador-BA, 2015-2016	14
<b>Tabela 3.</b> Descrição do pré-natal e das intercorrências ocorridas durante a gestação das crianças acometidas pela síndrome congênita associada à infecção pelo Zika vírus. Salvador-BA, 2015-2016	15
<b>Tabela 4.</b> Relação entre o trimestre de ocorrência do exantema e o tamanho do perímetro cefálico das crianças acometidas pela síndrome congênita associada à infecção pelo Zika vírus. Salvador-BA, 2015-2016	16
<b>Tabela 5.</b> Quantidade de alterações neuroanatômicas apresentadas pelas crianças acometidas pela síndrome congênita associada à infecção pelo Zika vírus. Salvador-BA, 2015-2016	17
<b>Tabela 6.</b> Padrão de coocorrência das alterações neuroanatômicas apresentadas pelas crianças acometidas pela síndrome congênita associada à infecção pelo Zika vírus. Salvador-BA, 2015-2016	18
<b>Tabela 7.</b> Relação entre a quantidade de alterações neuroanatômicas, dados maternos, intercorrências gestacionais e características individuais das crianças classificadas como caso de síndrome congênita associada à infecção pelo Zika vírus. Salvador-BA, 2015-2016	19

## I. RESUMO

**Características das alterações neuroanatômicas na síndrome congênita associada à infecção pelo Zika vírus.** O número de casos de microcefalia atribuíveis à infecção congênita pelo Zika vírus cresceu exponencialmente desde 2015, quando se identificou, o vírus em líquido amniótico de gestantes com histórico de doença exantemática durante a gestação. Embora o sinal de alarme para identificação da epidemia de defeitos congênitos associados à infecção perinatal pelo Zika vírus tenha sido a microcefalia, estudos de neuroimagem apontaram diversas alterações neuroanatômicas, ao passo que os estudos de seguimento clínico têm mostrado a ocorrência de atraso de desenvolvimento neuropsicomotor. Este estudo objetivou identificar as características das alterações neuroanatômicas presentes na Síndrome congênita associada à infecção pelo Zika vírus em crianças participantes do projeto “Efeitos das manifestações neurológicas congênitas associadas ao Zika vírus sobre o desenvolvimento cognitivo infantil: um estudo de *coorte* prospectiva no contexto da Atenção Básica, em Salvador-BA”. Trata-se de um estudo quantitativo, de caráter descritivo, individuado, de corte transversal, cujos dados são resultantes da investigação epidemiológica conduzida pelo Centro de Informações Estratégicas em Vigilância em Saúde (CIEVS) a partir dos casos suspeitos de infecção congênita pelo Zika vírus notificados. Identificou-se que as alterações neuroanatômicas mais frequentes foram, respectivamente, calcificações cerebrais e ventriculomegalia. Houve uma tendência de coocorrência entre as alterações, sendo esta relação estatisticamente significativa. Observou-se um maior número de alterações neuroanatômicas em crianças com desfechos neonatais desfavoráveis, como prematuridade, baixo peso, microcefalia severa e artrogripes, e entre aquelas filhas de mães com alguma doença ou hábito deletério durante o período gestacional, bem como com relato de ocorrência do exantema no primeiro trimestre. Microcefalia esteve presente na maioria das crianças deste estudo, com um percentual significativo de microcefalia severa. Entre as crianças sem microcefalia, um número expressivo apresentou alterações em exames de neuroimagem. O perímetro cefálico não esteve relacionado à quantidade de alterações.

Palavras chaves: 1. Zika vírus, 2. microcefalia, 3. anormalidades congênitas, 4. neuroimagem.

## II. OBJETIVOS

### PRINCIPAL

Identificar as características das alterações neuroanatômicas na síndrome congênita associada à infecção pelo Zika vírus em nascidos vivos notificados como casos suspeitos em Salvador, Bahia.

### SECUNDÁRIOS:

1. Caracterizar a síndrome congênita associada à infecção pelo Zika vírus;
2. Descrever o perfil sócio demográfico e as características individuais das crianças acometidas pela síndrome congênita associada à infecção pelo Zika vírus nascidas na cidade de Salvador, Bahia na vigência da epidemia;
3. Identificar os padrões de ocorrência das alterações neuroanatômicas na síndrome congênita associada à infecção pelo Zika vírus e as diferenças de acordo com as características individuais.

### III. FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

O Zika Vírus é um arbovírus pertencente à família *Flaviviridae* identificado pela primeira vez em macacos rhesus na floresta Zika, em Uganda, em 1947, e cuja circulação entre humanos foi confirmada em 1952<sup>1</sup>. Atualmente, 84 países/territórios demonstram evidências de circulação vetorial do Zika Vírus, sendo que destes 31 reportaram manifestações associadas ao sistema nervoso central atribuídas à infecção pelo Zika Vírus<sup>2</sup>.

Em abril de 2015, no Brasil, pesquisadores da Universidade Federal da Bahia isolaram o vírus através de RT-PCR em 7 das 24 amostras de soro provenientes de pacientes atendidos em Camaçari-BA<sup>3</sup>. Em outubro do mesmo ano, a Secretaria Estadual de Saúde de Pernambuco, após detecção de alteração no padrão da ocorrência de microcefalia no Estado e consequente notificação à Secretaria de Vigilância em Saúde do Ministério da Saúde, deu início às investigações dos casos da doença. Em novembro de 2015, “com base nos resultados preliminares das investigações clínicas, epidemiológicas e laboratoriais, além da identificação do vírus em líquido amniótico de duas gestantes da Paraíba com histórico de doença exantemática durante a gestação e fetos com microcefalia, e da identificação do Zika vírus em tecido de recém-nascido com microcefalia que evoluiu para óbito no estado do Ceará, o Ministério da Saúde reconheceu a relação entre o aumento na prevalência de microcefalia no Brasil com a infecção pelo Zika vírus durante a gestação”<sup>4</sup>.

De acordo com Boletim Epidemiológico ministerial nº 17/2017, “entre as Semanas Epidemiológicas 45/2015 (08/11/2015 a 14/11/2015) e 52/2016 (25/12/2016 a 31/12/2016), foram notificados 10.232 casos suspeitos de alterações no crescimento e desenvolvimento fetal possivelmente relacionadas à infecção pelo Zika vírus”, sendo confirmados 2.205 (21,5%) casos e estando outros 2.829 (27,6%) ainda em investigação. Vale salientar que os casos identificados se concentraram majoritariamente na região Nordeste (67,7%), com destaque para os Estados de Pernambuco, Bahia e Paraíba<sup>5</sup>. Em Salvador, dos 645 casos suspeitos notificados entre julho de 2015 e junho de 2016, 146 (22,6%) foram confirmados e 81 (12,6%) permaneciam em investigação epidemiológica e etiológica<sup>6</sup>.

Embora o sinal de alarme para identificação da epidemia do que eventualmente ficou conhecido como a síndrome congênita associada à infecção pelo Zika vírus tenha sido a microcefalia, estudos de neuroimagem vem mostrando a ocorrência de alterações neuroanatômicas variadas, dentre as quais destacam-se ventriculomegalia, calcificações intracranianas, contorno craniano irregular, cisterna magna alargada, agenesia total e parcial do vérmis cerebelar<sup>7</sup>. Além dessas alterações, tem

sido sinalizados também outros defeitos congênitos e manifestações neurológicas, com destaque para alterações de fundo de olho e auditivas<sup>8</sup>. Os estudos de seguimento clínico, em diferentes serviços de atenção à saúde, dirigidos aos primeiros lactentes afetados têm mostrado a ocorrência de atraso de desenvolvimento neuropsicomotor, principalmente nos componentes de linguagem e motricidade<sup>8</sup>. Ainda de acordo com estes autores, a ausência de microcefalia congênita não afasta a possibilidade de infecção antenatal por Zika vírus e Síndrome congênita associada à infecção pelo Zika vírus, de modo que é possível que as consequências da epidemia tenham sido subestimadas.

Para além das sequelas anatômicas e funcionais, existem também os impactos socioeconômicos, cuja magnitude a longo prazo é ainda desconhecida, mas certamente relevante. As crianças nascidas com a síndrome congênita associada à infecção pelo Zika vírus recebem da Previdência Social o Benefício de Prestação Continuada, no valor equivalente a um salário mínimo ao mês. Além disto, o acompanhamento clínico das mesmas requer serviços de atenção especializada e profissionais qualificados, representando uma demanda não prevista pelo Sistema Único de Saúde. Por fim, diante das alterações neurológicas e de desenvolvimento já identificadas, é possível que muitas destas crianças não consigam se inserir produtivamente na sociedade quando atingirem a idade adulta, o que torna a questão ainda mais alarmante.

Neste sentido, diante da magnitude do problema, a Organização Mundial da Saúde declarou, em fevereiro de 2016, que o padrão de ocorrência da microcefalia e outras manifestações neurológicas decorrentes da infecção perinatal pelo Zika vírus constituía uma Emergência de Saúde Pública de Interesse Internacional<sup>9</sup>. Desde então, o governo brasileiro tem investido na padronização de protocolos norteadores dos serviços de assistência, ao mesmo tempo em que tem incentivado a produção de conhecimento científico a partir do lançamento de editais pelas instituições de fomento à pesquisa.

Após dois anos do estabelecimento da correlação entre a epidemia de microcefalia no Brasil e a infecção congênita pelo Zika vírus, tem-se atualmente na literatura descrições detalhadas sobre o fenótipo da síndrome e diversos estudos dedicados a desvendar a fisiopatologia desta. Contudo, a associação entre os padrões de acometimento neuroanatômico observados e as características individuais das crianças acometidas ainda precisam ser melhor elucidadas, a fim de enriquecer o conhecimento a respeito da Síndrome e predizer possíveis impactos desta sobre o desenvolvimento neuropsicomotor das crianças acometidas.

## IV. METODOLOGIA

### Método do estudo

Estudo quantitativo, de caráter descritivo, individuado, de corte transversal.

### Casuística

Crianças provenientes da baseline do projeto “Efeitos das manifestações neurológicas congênitas associadas ao Zika vírus sobre o desenvolvimento cognitivo infantil: um estudo de *coorte* prospectiva no contexto da Atenção Básica, em Salvador-BA” (Processo CNPq nº 440557/2016.0).

Os dados a respeito das crianças participantes do referido estudo são resultantes da investigação epidemiológica conduzida pelo Centro de Informações Estratégicas em Vigilância em Saúde (CIEVS), órgão subordinado à Diretoria de Vigilância da Saúde da Secretaria Municipal de Saúde de Salvador, a partir dos casos suspeitos de infecção congênita pelo Zika vírus notificados.

### Critérios diagnósticos definidores segundo o Ministério da Saúde

Durante a vigência da epidemia de síndrome congênita associada à infecção pelo Zika vírus os critérios para notificação de microcefalia sofreram modificações. Entre 8 de novembro e 12 de dezembro de 2015, o critério adotado pelo Ministério da Saúde para a classificação da microcefalia foi o perímetro cefálico igual ou menor a 33 cm para ambos os sexos. Entre 13 de dezembro deste mesmo ano e 12 de março de 2016 vigorou como ponto de corte para definição de casos o valor de 32 cm. A partir de 13 de março de 2016, passou-se a se considerar como microcefalia um perímetro cefálico  $< - 2$  desvios-padrão de acordo com a Tabela da Organização Mundial da Saúde<sup>10</sup> para os recém-nascidos a termo e segundo a tabela da Intergrowth<sup>11</sup> para recém nascidos prematuros<sup>4</sup>.

A população do presente estudo é constituída por crianças notificadas como casos suspeitos de síndrome congênita associada à infecção pelo Zika vírus com base nos três diferentes protocolos.

**Quadro 1 – Variação dos critérios de notificação e confirmação de caso de síndrome congênita associada à infecção pelo Zika vírus**

	Protocolo Nov/2015 <sup>12</sup>	Protocolo Dez/2015 <sup>13</sup>	Protocolo Mar/2016 <sup>4</sup>
<b>Caso suspeito</b>			
Perímetro Cefálico	<ul style="list-style-type: none"> <li>• RN a termo: <math>\leq 33</math> cm, curva da OMS;</li> <li>• RN pré termo: <math>\leq</math> percentil 3 na curva de Fenton</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• RN &lt; 37 semanas de idade gestacional: <math>\leq</math> percentil 3 na curva de Fenton;</li> <li>• RN &gt; 37 semanas de idade gestacional: <math>\leq 32</math> cm, curva da OMS</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• RN &lt; 37 semanas de idade gestacional: <math>&lt; -2</math> DP, segundo tabela do Intergrowth, para a idade gestacional e sexo</li> <li>• RN &gt; 37 semanas de idade gestacional: <math>\leq 31,5</math> cm para meninas e <math>31,9</math> cm para meninos (equivalente a <math>&lt; -2</math> DP segundo tabela da OMS)</li> </ul>
<b>Caso confirmado</b>			
Laboratório	-	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Identificação do Zika vírus em amostras do RN ou da mãe (durante a gestação)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Diagnóstico laboratorial específico e conclusivo para Zika vírus identificado em amostras do RN e/ou da mãe.</li> </ul>
Imagem	-	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Microcefalia diagnosticada por qualquer método de imagem, excluídas outras possíveis causas conhecidas</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Alterações sugestivas de infecção congênita (ANEXO 1), sem resultados laboratoriais</li> </ul>

### Critérios de seleção

#### ✓ Inclusão

1. Caso notificado com classificação final compatível com a Síndrome congênita associada à infecção pelo Zika vírus segundo investigação epidemiológica conduzida pelo Centro de Informações Estratégicas em Vigilância em Saúde;
2. Período de nascimento entre 01/10/2015 e 31/08/2016;
3. Crianças nascidas e residentes na cidade de Salvador, Bahia.

#### ✓ Exclusão

1. Casos descartados pelo Centro de Informações Estratégicas em Vigilância em Saúde após investigação epidemiológica
2. Crianças que mudaram de cidade e passaram a não residir em Salvador;
3. Crianças filhas de mães com sorologia positiva para STORCH durante a gestação.
4. Ausência de informação nas variáveis consideradas indispensáveis para responder aos objetivos do estudo

### Variáveis pesquisadas:

1. Variáveis referentes à gestante
  - a. Idade

- b. Raça
- c. Escolaridade
- d. Estado civil
- e. Distrito sanitário de residência

2. Variáveis referentes à gestação e parto

- a. Tipo de gravidez
- b. Realização de pré-natal
- c. Período em que iniciou o pré-natal
- d. Total de consultas pré-natais
- e. Doença preexistente ou ocorrida durante a gestação
- f. Descrição da doença preexistente
- g. Etilismo e/ou tabagismo durante a gestação
- h. Histórico de Toxoplasmose, Rubéola, Citomegalovírus, Herpes Simples + Sífilis
- i. Realização de sorologia para sífilis, toxoplasmose e HIV
- j. Alterações em sorologias para STORCH
- k. Suspeita de infecção pelo Zika vírus
- l. Intercorrências durante a gestação
  - i. Febre
  - ii. Exantema
  - iii. Trimestre de ocorrência do exantema
  - iv. Prurido
  - v. Tosse
  - vi. Coriza
  - vii. Cefaleia
  - viii. Mialgia
  - ix. Artralgia
  - x. Linfadenopatia
  - xi. Hiperemia conjuntival
  - xii. Vômitos
  - xiii. Dor retro-orbital
- m. Alterações em ultrassonografia gestacional sugestivas de microcefalia

3. Variáveis referentes à criança

- a. Sexo do RN



- b. Idade gestacional
  - c. Apgar no 1º minuto
  - d. Apgar no 5º minuto
  - e. Peso ao nascer
4. Variáveis referentes às alterações apresentadas pelo recém nascido
- a. Tipo de exame de neuroimagem realizado
  - b. Classificação do Perímetro Cefálico ao nascimento
  - c. Alterações intrauterinas
    - i. Oligodramnia
    - ii. Restrição de crescimento intrauterino
  - d. Alterações neuroanatômicas
    - i. Ventriculomegalia
    - ii. Hidrocefalia
    - iii. Calcificações
    - iv. Lisencefalia
    - v. Agenesia de corpo caloso
    - vi. Disgenesia de corpo caloso
    - vii. Cistos subependimários
  - e. Outras alterações
    - i. Artrogripes
5. Variáveis referentes à investigação epidemiológica
- a) Realização de investigação pelo CIEVS
  - b) Situação da completude da investigação pelo CIEVS
  - c) Classificação final da investigação para microcefalia
  - d) Critério para confirmação ou descarte de microcefalia

#### Procedimentos para tratamento dos dados

Dos 204 casos iniciais, foram excluídos 41 por positividade em sorologia para STORCH e 72 por falta de informação em variáveis consideradas chave para o estudo: “Tipo de exame diagnóstico” (3), “Suspeita de infecção pelo Zika vírus” (15), “Ventriculomegalia” (4), “Calcificações” (1), “Disgenesia de corpo caloso” (5), “Trimestre de ocorrência do exantema” (6), “Apgar no 1º minuto” (3), “Mês em que iniciou o pré natal” (2), “Hábitos de etilismo e tabagismo” (1), “Doença pré-existente ou ocorrida durante a gestação” (5), “Fase de detecção da microcefalia”

(1), “Prurido” (2), “Oligodramnia” (3), “Crescimento intrauterino restrito” (1); “Desvio padrão do perímetro cefálico” (15). No total, foram excluídos 113 casos, restando 91 para análise do presente trabalho.

O percentual total de perdas foi estimado em 55,4%. Quando comparados os grupos de casos incluídos e excluídos, não houve diferenças estatisticamente significantes entre os

dois grupos com relação a idade materna, idade gestacional, sexo da criança, peso ao nascer, desvio padrão do perímetro cefálico ao nascimento, doença pré-existente ou ocorrida durante a gestação, etilismo e/ou tabagismo durante a gestação, trimestre de ocorrência do exantema, restrição de crescimento intrauterino, ocorrência de oligodramnia e artrogripes.



Figura 1: Fluxograma de tratamento dos dados

#### Plano de análise estatística

A análise dos dados foi feita no programa IBM SPSS Statistics, versão 23.0, a partir do qual foram realizadas análises descritivas (frequência, moda, média, variância) de acordo com o tipo de variável.

A análise das diferenças entre o padrão de ocorrência das alterações neuroanatômicas de acordo com as características individuais foi realizada por meio do teste Qui-quadrado de Pearson e teste exato de Fisher, quando necessário, utilizando-se nível de significância estatística de 5%.

#### Considerações éticas, bioéticas e deontológicas

O presente trabalho é vinculado ao projeto “Efeitos das manifestações neurológicas congênitas associadas ao Zika vírus sobre o desenvolvimento cognitivo infantil: um estudo de coorte prospectiva no contexto da Atenção Básica, em Salvador-BA”, submetido ao Comitê de Ética em Pesquisa do Instituto de Saúde Coletiva da Universidade Federal da Bahia e aprovado conforme parecer em apêndice (ANEXO 2).

Em consonância com a resolução 466/2012, que estabelece os parâmetros para desenvolvimento de pesquisas envolvendo seres humanos, as pesquisadoras se comprometeram a manter a confidencialidade das informações coletadas em todas as etapas, de modo a garantir a não identificação dos sujeitos envolvidos.

Todas as informações foram arquivadas de maneira apropriada e não foram utilizadas para nenhuma outra finalidade que não as propostas no presente trabalho. Os dados da pesquisa poderão ser publicados, porém de maneira que os sujeitos jamais sejam mencionados ou identificados.

Ademais, as atividades desenvolvidas ao longo desta pesquisa não trouxeram risco adicional às pessoas submetidas às investigações, pois limitam-se à coleta de dados em bases de dados. Em contrapartida, traz como benefício a ampliação de um conhecimento ainda incipiente, podendo resultar em melhor compreensão da extensão das manifestações clínicas resultantes da síndrome congênita associada à infecção pelo Zika vírus.

## V. RESULTADOS

### • Perfil sócio demográfico e características individuais das crianças acometidas pela síndrome congênita associada à infecção pelo Zika vírus

A população deste estudo foi constituída por 91 crianças consideradas casos de síndrome congênita associada à infecção pelo Zika vírus após investigação epidemiológica realizada pelo CIEVS. Dos casos investigados, 100% foram confirmados através de exames de imagem.

A maioria das crianças desta pesquisa é do sexo feminino (54,9%), nascidas a termo, isto é, entre 37 e 42 semanas (72,5%), com Apgar no 1º e 5º minutos entre 8-10 (79,1% e 91,2%, respectivamente) e peso > 2.500 g (61,5%). Microcefalia (perímetro cefálico < -2 desvios-padrão) foi um desfecho observado em 22% dos casos e microcefalia severa (perímetro cefálico < -3 desvios-padrão) ocorreu em 40,7%. Apenas 5,5% das crianças apresentaram artrogriposes (Tabela 1).

**Tabela 1 – Descrição das características individuais das crianças acometidas pela síndrome congênita associada à infecção pelo Zika vírus. Salvador-BA, 2015-2016**

CARACTERÍSTICAS		N	%
<b>Sexo (91)</b>			
	Masculino	41	45,1
	Feminino	50	54,9
<b>Idade gestacional (91)</b>			
	Até 36 semanas	25	27,5
	37-42 semanas	66	72,5
<b>Apgar no 1º minuto (91)</b>			
	0-2	1	1,1
	3-4	3	3,3
	5-7	15	16,5
	8-10	72	79,1
<b>Apgar no 5º minuto (91)</b>			
	3-4	1	1,1
	5-7	7	7,7
	8-10	83	91,2
<b>Peso ao nascer (91)</b>			
	< 2.500g	35	38,5
	> 2.500g	56	61,5
<b>Classificação do Perímetro Cefálico ao nascimento (91)</b>			
	Dentro da normalidade	34	37,4
	Microcefalia	20	22
	Microcefalia severa	37	40,7
<b>Artrogriposes (91)</b>			
	Não	86	94,5
	Sim	5	5,5

A análise das variáveis referentes à gestante mostra um perfil de mulheres majoritariamente jovens, entre 19-35 anos (79,1%), sendo a média de idade de 26,8 anos ( $DP \pm 6,4$ ), com mínimo de 15 e máximo de 44 anos. A maioria se autodeclarou parda (58,2%), tinha ensino médio completo (49,5%) e era solteira (48,4%). O distrito sanitário que concentrou o maior número de casos foi o Subúrbio Ferroviário (17,6%) (Tabela 2).

**Tabela 2 - Descrição das características sócio-demográficas das genitoras das crianças acometidas pela síndrome congênita associada à infecção pelo Zika vírus. Salvador-BA, 2015-2016**

CARACTERÍSTICAS		N	%
<b>Idade (91)</b>			
	< 18 anos	11	12,1
	Entre 19-35 anos	72	79,1
	> 35 anos	8	8,8
<b>Raça/cor (91)</b>			
	Amarela	2	2,2
	Branca	8	8,8
	Preta	28	30,8
	Parda	53	58,2
<b>Escolaridade (91)</b>			
	Sem escolaridade	1	1,1
	Ensino Fundamental I	9	9,9
	Ensino Fundamental II	17	18,7
	Ensino Médio	45	49,5
	Ensino superior	19	20,9
<b>Estado civil (91)</b>			
	Solteira	44	48,4
	Casada	20	22
	Separada/divorciada	2	2,2
	União estável	25	27,5
<b>Distrito Sanitário de Residência (91)</b>			
	Centro Histórico	0	0
	Itapagipe	5	5,5
	São Caetano/Valéria	11	12,1
	Liberdade	3	3,3
	Brotas	5	5,5
	Barra/Rio Vermelho	9	9,9
	Boca do Rio	4	4,4
	Itapuã	11	12,1
	Pau da Lima	9	9,9
	Cabula/Beirut	12	13,2
	Subúrbio Ferroviário	16	17,6
	Cajazeiras	6	6,6

Com relação à gestação e ao parto, observou-se que 94,5% das gestações foi de um único concepto. O pré-natal foi realizado por todas as mulheres, sendo que 76,9% destas o iniciaram no primeiro trimestre e 62,6% fizeram 6 consultas ou mais. A maioria das gestantes negou a existência de doenças anteriores ou ocorridas durante a gestação (50,5%), mas, dentre as que referiram,

destacou-se a Hipertensão Arterial com 11% dentre todas as outras doenças mencionadas. Encontrou-se que 87,9% das mulheres negaram hábitos de etilismo e/ou tabagismo durante a gestação, embora 12,1% tenha referido positividade para um ou ambos desses hábitos (Tabela 3).

No tocante às intercorrências durante a gestação (Tabela 3), 76,9% das mulheres referiram ter apresentado exantema, sobretudo no primeiro trimestre gestacional (51,6%), o qual foi acompanhado de prurido em 74,3% dos casos. Febre foi referida por 42,9% das mulheres e 74,7% delas tiveram suspeita de infecção pelo Zika vírus. Além destes sinais e sintomas, também foi relatada a ocorrência de artralgia (46,2%), mialgia (36,3%), cefaleia (34,1%), dor retroorbital (20,9%), hiperemia conjuntival (18,7%), coriza (7,7%), vômitos (5,5%), tosse (3,3%) e linfadenopatia (1,1%).

Com relação às alterações ultrassonográficas observadas durante a gestação, houve sugestão de microcefalia por alguma ultrassonografia realizada durante a gestação em 65,9% dos casos. Oligodramnia ocorreu em 12,1% das gestações e Restrição de Crescimento Intrauterino em 8,8% (Tabela 3).

**Tabela 3 – Descrição do pré-natal e das intercorrências ocorridas durante a gestação das crianças acometidas pela síndrome congênita associada à infecção pelo Zika vírus. Salvador-BA, 2015-2016**

<b>CARACTERÍSTICA</b>	<b>N</b>	<b>%</b>
<b>Trimestre em que iniciou o pré-natal (91)</b>		
Primeiro trimestre	70	76,9
Segundo trimestre	20	22
Terceiro trimestre	1	1,1
<b>Total de consultas pré-natais (91)</b>		
Menos de 6 consultas	34	37,4
6 consultas ou mais	57	62,6
<b>Doença materna preexistente ou ocorrida durante a gestação (91)</b>		
Não	46	50,5
Sim	45	49,5
<b>Etilismo e/ou tabagismo durante a gestação (91)</b>		
Não	80	87,9
Sim	11	12,1
<b>Ocorrência de exantema (91)</b>		
Não	22	24,2
Sim	69	75,8
<b>Trimestre de ocorrência do exantema (91)</b>		
1º trimestre	47	51,6
2º trimestre	19	20,9
3º trimestre	4	4,4
Não se aplica	21	23,1

<b>Ocorrência de febre (91)</b>	Não	52	57,1
	Sim	39	42,9
<b>Suspeita de infecção pelo Zika vírus (91)</b>	Não	23	25,3
	Sim	68	74,7
<b>Sugestão de microcefalia por alguma USG gestacional (91)</b>	Não	31	34,1
	Sim	60	65,9
<b>Oligodramnia (91)</b>	Não	80	87,9
	Sim	11	12,1
<b>Restrição de crescimento intrauterino (91)</b>	Não	83	91,2
	Sim	8	8,8

- **Alterações neuroanatômicas na síndrome congênita associada à infecção pelo Zika vírus e diferenças de acordo com as características individuais.**

Todas as crianças investigadas foram submetidas a algum exame diagnóstico para descartar ou confirmar a suspeita de síndrome congênita associada à infecção pelo Zika vírus, em sua maioria à ultrassonografia transfontanela (64,8%). Outros exames realizados incluíram tomografia computadorizada (14,3%) e ressonância magnética (3,3%). Em 17,6% dos casos mais de um tipo de exame de imagem foi realizado.

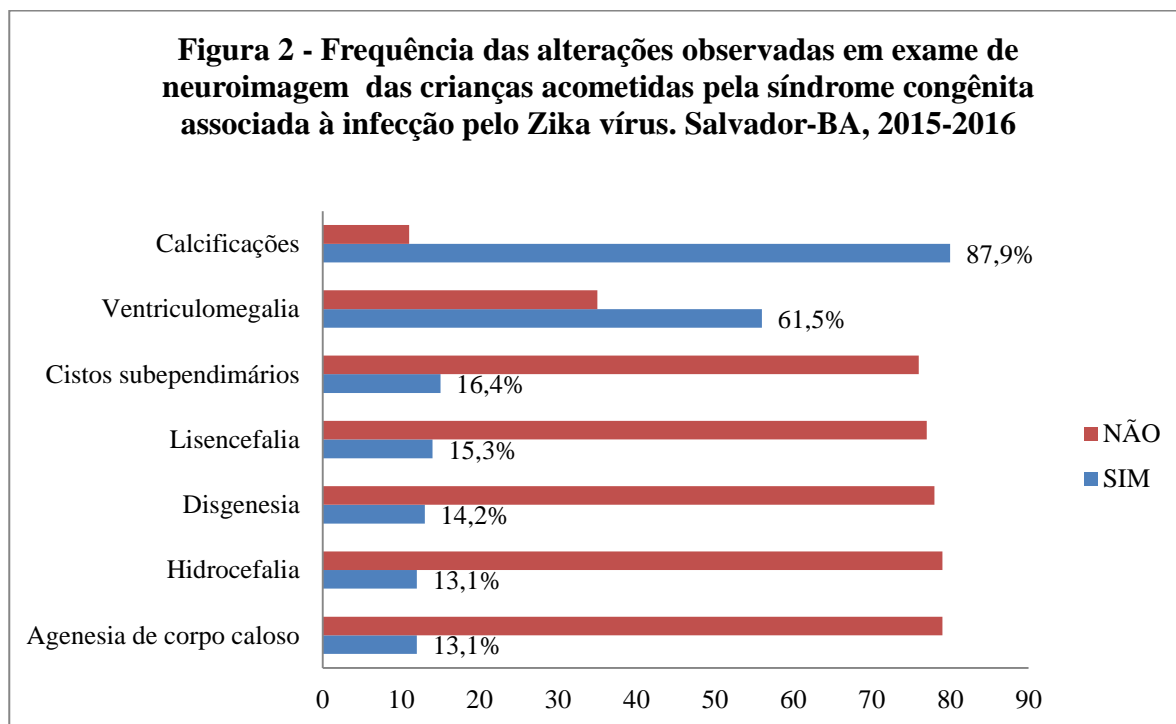
Das crianças cujas genitoras apresentaram exantema no 1º trimestre gestacional, 23,4% teve microcefalia e 38,3% teve microcefalia severa. Entretanto, não houve significância estatística entre o trimestre de ocorrência do exantema e o tamanho do perímetro cefálico (Tabela 4).

**Tabela 4 – Relação entre o trimestre de ocorrência do exantema e o tamanho do perímetro cefálico das crianças acometidas pela síndrome congênita associada à infecção pelo Zika vírus. Salvador-BA, 2015-2016**

TRIMESTRE DE OCORRÊNCIA DO EXANTEMA	DESVIO PADRÃO DO PERÍMETRO CEFÁLICO						p-valor
	> -2 DP		Entre - 2 e -3 DP		< - 3 DP		
	N	%	N	%	N	%	
1º trimestre	18	38,3	11	23,4	18	38,3	0,983
2º trimestre	6	31,6	4	21,1	9	47,4	
3º trimestre	1	25	1	25	2	50	

Não se aplica 9 42,9 4 19 8 38,1

Dentre as alterações neuroanatômicas apresentadas nos exames de imagem do recém nascido, destacaram-se calcificações cerebrais (87,9%) e ventriculomegalia (61,5). Outros achados, como hidrocefalia, lisencefalia, agenesia de corpo caloso, disgenesia de corpo caloso e cistos subependimários, estiveram presentes, ainda que em menor proporção (Figura 2).



Com relação à quantidade de alterações apresentadas (Tabela 5), observou-se que 70,3% das crianças têm pelo menos duas alterações, enquanto que 4,4% não apresentou nenhuma alteração. Algumas alterações não ocorreram isoladamente, como foi o caso de agenesia de corpo caloso, disgenesia de corpo caloso, hidrocefalia e lisencefalia. Com exceção de cistos subependimários, houve uma tendência de coocorrência entre as alterações, sendo esta relação estatisticamente significativa ( $p < 0,05$ ). Calcificação e ventriculomegalia estiveram presentes em todas as crianças que apresentaram quatro alterações.

**Tabela 5 – Quantidade de alterações neuroanatômicas apresentadas pelas crianças acometidas pela síndrome congênita associada à infecção pelo Zika vírus. Salvador-BA, 2015-2016**

ALTERAÇÕES	QUANTIDADE DE ALTERAÇÕES								p-valor
	1		2		3		4		
	N	%	N	%	N	%	N	%	
<b>Agenesia de corpo caloso (12)</b>	0	0	1	3,0	6	26,1	5	41,7	<b>0,001</b>



<b>Calcificações (80)</b>	14	73,7	32	97,0	22	95,7	12	100	<b>0,000</b>
<b>Cistos subependimários (15)</b>	3	15,8	2	6,1	5	21,7	5	41,7	0,052
<b>Disgenesia de corpo caloso (13)</b>	0	0	2	6,1	5	21,7	6	50	<b>0,001</b>
<b>Hidrocefalia (12)</b>	0	0	3	9,1	5	21,7	4	33,3	<b>0,046</b>
<b>Lisencefalia (14)</b>	0	0	3	9,1	7	30,4	4	33,3	<b>0,016</b>
<b>Ventriculomegalia (56)</b>	2	10,5	23	69,7	19	82,6	12	100	<b>0,000</b>

No que se refere à coocorrência das alterações neuroanatômicas (Tabela 6), tomando-se como base as duas alterações mais frequentes (calcificações e ventriculomegalia), observou-se que calcificações co-ocorreram mais frequentemente com ventriculomegalia (65%), lisencefalia (17,5%) e disgenesia de corpo caloso (16,3%), ao passo que ventriculomegalia co-ocorreu com calcificações em 92,9% das vezes, com agenesia do corpo caloso e lisencefalia em 21,4% e 17,9% das vezes, respectivamente. Todas as crianças que apresentaram lisencefalia e disgenesia de corpo caloso tiveram também calcificações, enquanto que este mesmo padrão foi observado para agenesia de corpo caloso e ventriculomegalia ( $p < 0,05^*$ ).

**Tabela 6 – Padrão de coocorrência das alterações neuroanatômicas apresentadas pelas crianças acometidas pela síndrome congênita associada à infecção pelo Zika vírus. Salvador-BA, 2015-2016**

ALTERAÇÕES	OCORRÊNCIA DE CALCIFICAÇÕES		OCORRÊNCIA DE VENTRICULOMEGALIA	
	N	%	N	%
<b>Agenesia de corpo caloso (12)</b>	10	12,5	12	21,4*
<b>Calcificações (80)</b>	-	-	52	92,9
<b>Cistos subependimários (15)</b>	12	15	9	16,1
<b>Disgenesia de corpo caloso (13)</b>	13	16,3	8	14,3
<b>Hidrocefalia (12)</b>	11	13,8	6	10,7
<b>Lisencefalia (14)</b>	14	17,5	10	17,9
<b>Ventriculomegalia (56)</b>	52	65	-	-

A Tabela 7 mostra a relação entre a quantidade de alterações apresentadas pelas crianças e as características individuais das mesmas. Embora não tenha havido associação estatisticamente

significante para a maioria das variáveis, os dados apresentados são relevantes para caracterização da população em estudo.

Observou-se que a maioria dos filhos de mães menores de 18 anos ou com idade entre 19 e 35 anos apresentou 3 ou mais alterações (54,5% e 37,5%, respectivamente), ao passo que as crianças filhas de mães maiores de 35 anos apresentaram majoritariamente duas alterações (62,5%) (Tabela 7).

As crianças pré termo apresentaram, de modo geral, uma maior quantidade de alterações neuroanatômicas (3 ou mais) do que as crianças a termo (52% e 33,3%, respectivamente). O mesmo padrão foi observado para crianças do sexo feminino e com baixo peso (38,5% e 45,7%, respectivamente). A microcefalia severa (perímetro cefálico  $<-3$  desvio padrão) esteve associada com 3 ou mais alterações neuroanatômicas em 48,6% dos casos (Tabela 7). Das 34 crianças cujo perímetro cefálico estava dentro da normalidade, 91,2% apresentou alguma alteração em exame de neuroimagem. As crianças que não apresentaram alteração em exames de neuroimagem foram agrupadas, para fins de análise, com aquelas que apresentavam uma alteração.

Houve uma tendência à ocorrência de uma maior quantidade de alterações neuroanatômicas naquelas crianças cujas mães tiveram alguma doença pré-existente ou ocorrida durante a gestação (45,5%) ou relataram a presença de hábitos de bebida e fumo na gestação (41,2%). Com relação ao trimestre de ocorrência do exantema, quando este esteve presente no primeiro no 1º trimestre, houve duas alterações na maioria dos casos (42,6%). Contudo, quando o exantema ocorreu no 2º e 3º trimestre, 42,1% e 75% das crianças, respectivamente, apresentaram três alterações, ainda que o número de crianças nestas duas condições tenha sido pequeno. Das crianças com restrição de crescimento uterino, 62,5% apresentaram duas alterações e, dentre aquelas que tiveram oligodramnia, 54,5% apresentaram 3 ou mais alterações. Artrogripose esteve acompanhada de outras 3 ou mais alterações em 100% dos casos, sendo este resultado estatisticamente significativo ( $p = 0,015$ ) (Tabela 7).

**Tabela 7 – Relação entre a quantidade de alterações neuroanatômicas, dados maternos, intercorrências gestacionais e características individuais das crianças classificadas como caso de síndrome congênita associada à infecção pelo Zika vírus. Salvador-BA, 2015-2016**

CARACTERÍSTICAS INDIVIDUAIS	QUANTIDADE DE ALTERAÇÕES						p- valor
	Até 1 alteração		2 alterações		3 ou mais alterações		
	N	%	N	%	N	%	
<b>Idade materna (91)</b>							
< 18 anos	2	18,2	3	27,3	6	54,5	0,425

Entre 19 e 35 anos	20	27,8	25	34,7	27	37,5	-
> 35 anos	1	12,5	5	62,5	2	25	-
<b>Idade gestacional (91)</b>							
Pré termo	4	16	8	32	13	52	0,224
Termo	19	28,8	25	37,9	22	33,3	-
<b>Sexo da criança (91)</b>							
Masculino	12	29,3	15	36,6	14	34,1	0,659
Feminino	11	22	18	36,3	35	38,5	-
<b>Peso ao nascer (91)</b>							
< 2.500 g	7	20	12	34,3	16	45,7	0,481
> 2.500 g	16	28,6	21	37,5	19	33,9	-
<b>Desvio padrão do perímetro cefálico ao nascimento (91)</b>							
Dentro da normalidade	13	38,2	10	29,4	11	32,4	0,143
Microcefalia	5	25	9	45	6	30	-
Microcefalia severa	5	13,5	14	37,8	18	48,6	-
<b>Doença materna pré-existente ou ocorrida durante a gestação (91)</b>							
Não	13	28,3	16	34,8	17	37	0,803
Sim	10	22,2	17	37,8	18	40	-
<b>Etilismo e/ou tabagismo durante a gestação (91)</b>							
Não	21	26,3	28	35	31	38,8	0,758
Sim	2	18,2	5	45,5	4	36,4	-
<b>Trimestre de ocorrência do exantema (91)</b>							
1º trimestre	12	25,5	20	42,6	15	31,9	0,262
2º trimestre	3	15,8	8	42,1	8	42,1	-
3º trimestre	0	0	1	25	3	75	-
Não se aplica	8	38,1	4	19	9	42,9	-
<b>Restrição de crescimento intrauterino (91)</b>							
Não	23	27,7	28	33,7	32	38,6	0,143
Sim	0	0	5	62,5	3	37,5	-
<b>Ocorrência de oligodramnia (91)</b>							
Não	21	26,3	30	37,5	29	36,3	0,504
Sim	2	18,2	3	27,3	6	54,5	-
<b>Artrogrupos (91)</b>							
Não	23	26,7	33	38,4	30	34,9	<b>0,015</b>
Sim	0	0	0	0	5	100	-

## VII. DISCUSSÃO

No presente trabalho, as alterações neuroanatômicas mais frequentes foram calcificações cerebrais e ventriculomegalia. Observou-se uma tendência estatisticamente significativa de coocorrência das alterações neuroanatômicas, sendo as que mais estiveram associadas ventriculomegalia e calcificações. Lisencefalia não ocorreu isoladamente, estando em 100% das vezes relacionada a calcificações e, em menor proporção, à ventriculomegalia. No que diz respeito à microcefalia, observou-se que uma parcela significativa das crianças deste estudo apresentou microcefalia severa e que, dentre aquelas que apresentaram perímetro cefálico dentro da normalidade, a maioria tinha alguma alteração em exame de neuroimagem. Não foi encontrada uma associação estatisticamente significativa entre o perímetro cefálico e a quantidade de alterações neuroanatômicas.

Estes resultados estão em consonância com a literatura. Nos estudos de del Campo et al<sup>14</sup>, Aragão et al<sup>15</sup>, Cavalheiro et al<sup>16</sup> e Hazin et al<sup>17</sup>, a análise dos exames de neuroimagem evidenciou que as calcificações são predominantemente subcorticais, ocorrendo na junção entre a substância branca e cinzenta, num padrão puntiforme, o que diferencia a infecção perinatal pelo Zika vírus de outras infecções congênicas e síndromes genéticas<sup>18</sup>. Nos estudos de Aragão et al<sup>15</sup>, Hazin et al<sup>17</sup> e Oliveira-Szejnfeld et al<sup>19</sup>, os ventrículos laterais foram majoritariamente acometidos, com maior dilatação de seus cornos posteriores.

No que diz respeito às calcificações encontradas nos cérebros de crianças com a síndrome congênita associada à infecção pelo Zika vírus, há um padrão histológico distrófico<sup>18</sup>, no qual um dano às membranas celulares (por isquemia ou infecção) permite um influxo excessivo de cálcio capaz de superar os mecanismos homeostáticos, ativando proteases que tem como alvo organelas intracelulares, incluindo a mitocôndria, e levando à morte celular<sup>20</sup>.

A ventriculomegalia, por sua vez, parece ser secundária à atrofia do parênquima cerebral e tem sido associada a perímetros cefálicos normais ou aumentados, bem como à hidrocefalia de pressão normal (i.e., ex-vácuo)<sup>21; 22</sup>. Há ainda casos em que a dilatação ventricular ocorre em decorrência da diminuição da absorção ou por obstrução à drenagem do liquor<sup>19</sup>.

Outras alterações neuroanatômicas, como cistos subependimários, lisencefalia, hidrocefalia, disgenesia e agenesia de corpo caloso, estiveram presentes na população deste estudo, porém em menor proporção. Este e outros achados, tais quais anormalidades cerebelares e de tronco encefálico,

foram bem caracterizados nos trabalhos de Oliveira-Szejnfeld et al<sup>19</sup> a partir de estudos de neuroimagem de 17 casos confirmados e 28 suspeitos de infecção perinatal pelo Zika vírus e de Chimelli et al<sup>21</sup>, a partir das análises neuropatológicas dos cérebros de 10 recém nascidos mortos nas primeiras 37h de vida. Aragão et al<sup>15</sup> e Oliveira-Szejnfeld et al<sup>19</sup> sinalizam ainda a ocorrência frequente de alargamento do espaço extra-axial, independentemente da ventriculomegalia, muito provavelmente devido ao córtex cerebral subdesenvolvido ou atrofiado.

Cugola et al<sup>23</sup> demonstraram a ocorrência dessas mesmas malformações corticais em cérebros de camundongos infectados com a cepa ZIKV<sup>BR</sup>. Nesses modelos, observou-se uma redução no número de células e afinamento das camadas corticais, bem como neurônios corticais, talâmicos e hipotalâmicos exibindo um padrão sugestivo de morte celular. O referido estudo sugere ainda que a cepa brasileira, mais agressiva e propensa a afetar a neurogênese do que as cepas previamente descritas<sup>24</sup>, induz a morte celular de células neuroprogenitoras, prejudicando o crescimento e a morfogênese.

Com relação às anormalidades do corpo caloso, Melo et al<sup>25</sup> sugerem que as mesmas podem estar associadas a uma diminuição do número de células neuronais e/ou à interferência do vírus na migração neuronal, principal processo a partir do qual células neuroprogenitoras são direcionadas a diversos sítios do córtex para posterior diferenciação. Esta migração ocorre das camadas mais profundas (zonas ventricular e subventricular) em direção às mais superficiais (zona intermediária e placa cortical) e é guiada através de fibras da glia radial, perdurando da 7<sup>a</sup> à 16<sup>a</sup> semana gestacional<sup>26</sup>.

Nowakowski et al<sup>27</sup> demonstraram que a proteína AXL, uma das supostamente implicadas na entrada do Zika vírus nas células<sup>22</sup>, é altamente expressa nas células da glia radial humana, astrócitos, células endoteliais e micróglia do córtex humano em desenvolvimento e por células progenitoras na retina. Em condições normais, a sinalização através de AXL promove a sobrevivência das células tronco neurais, sua proliferação e a neurogênese<sup>28</sup>. Contudo, em condições patológicas, a sinalização através desta via suprime a resposta imune inata, permitindo que a infecção se estabeleça e impedindo que a célula faça um *clearance* viral adequado (ROTHLIN et al., 2007 e MLAKAR et al., 2016\* apud NOWAKOWSKI et al, 2016). Nowakowski et al<sup>27</sup> sugerem que durante a neurogênese esta proteína é altamente expressa no córtex, sobretudo nas margens do ventrículo lateral e mais externamente à zona subventricular. Corroborando com esses achados, Li et

---

\* Rothlin, C.V., Ghosh, S., Zuniga, E.I., Oldstone, M.B., and Lemke, G. (2007). TAM receptors are pleiotropic inhibitors of the innate immune response. *Cell* 131, 1124–1136.

al<sup>29</sup> identificaram que a infecção pelo Zika vírus de fato afeta o desenvolvimento das células progenitoras gliais. Esses mecanismos podem estar na gênese dos defeitos de migração neuronal<sup>†</sup> descritos nos diversos estudos sobre a síndrome congênita associada à infecção pelo Zika vírus.

Com relação à coocorrência das alterações neuroanatômicas, não foram encontrados na literatura estudos que abordassem essas relações buscando inferência estatística entre elas, de modo que os resultados dos trabalhos apresentados a seguir tem caráter descritivo.

Aragão et al<sup>15</sup>, em seu estudo a partir de tomografias computadorizadas de 22 crianças com microcefalia presumidamente associada ao Zika vírus, descrevem a coexistência de calcificação e ventriculomegalia em 19 casos. Nesse mesmo estudo, calcificações e malformações do desenvolvimento cortical coocoreram em 21 casos, enquanto que a associação de ventriculomegalia com essas malformações foi observada em 19 casos, correspondendo a 100% das vezes. A análise das ressonâncias magnéticas de 8 crianças no estudo de Aragão et al<sup>15</sup> evidenciou 100% de ocorrência de ventriculomegalia e calcificações, sendo que 6 crianças apresentaram simplificação do padrão de giros e anormalidades de corpo caloso. O trabalho de Parra-Saavedra et al<sup>30</sup> a partir de imagens seriadas do cérebro de 17 fetos com infecção confirmada pelo Zika vírus na Colômbia teve resultados muito similares e identificou que 10 crianças tiveram calcificação e 10 tiveram ventriculomegalia e que essas alterações ocorreram conjuntamente em 7 casos. Anormalidades de corpo caloso estiveram presentes em 9 crianças, sendo que 6 destas tinham calcificações e 5 ventriculomegalia. Nenhum desses dois trabalhos, entretanto, apresentou análise de associação entre essas alterações.

A lisencefalia, embora presente em uma pequena parcela das crianças deste trabalho, ocorreu frequentemente em associação com calcificações e/ou ventriculomegalia. Sobre a origem deste tipo de malformação, Adachi et al<sup>31</sup>, em estudo com crianças com microcefalia primária<sup>‡</sup>, identificou que a simplificação do padrão de giros esteve estatisticamente associada à severidade da microcefalia e à redução de substância branca. Estes achados, por sua vez, teriam em comum a diminuição do número de neurônios, seja por redução da proliferação celular ou por apoptose. A simplificação do padrão de giros surgiria, portanto, da ausência de tensão sobre o córtex em desenvolvimento secundária ao menor número de axônios.

---

<sup>†</sup> Defeitos de migração neuronal incluem agiria (lisencefalia)/paquigiria, microgiria, esquisencefalia, córtex displásico e heterotopia do tecido neural (BARTH et al, 1987)

<sup>‡</sup> Microcefalia primária é definida como um defeito congênito no qual o cérebro é pequeno, porém arquiteturalmente normal (ADACHI et al, 2011)

Interessantemente, Cumberworth et al<sup>32</sup> identificaram que as células do sistema nervoso central apresentam diferenças de susceptibilidade à infecção pelo Zika vírus, sendo os neurônios menos susceptíveis e os componentes da substância branca, tais quais axônios e mielina, particularmente vulneráveis aos danos induzidos pela infecção.

Embora o conhecimento a respeito dos vários mecanismos através dos quais o Zika vírus produz os achados neuroanatômicos já descritos ainda esteja em processo de consolidação, parece fazer sentido que todas essas alterações coexistam tendo como ponto de partida a morte celular: o número reduzido de células, sobretudo de componentes da substância branca, resultaria numa tensão diminuída sobre o córtex em desenvolvimento, culminando num padrão de giros simplificado, e também na redução do tamanho do cérebro, o que promoveria um alargamento dos ventrículos. As calcificações representariam lesões cicatriciais, assim como nódulos microgliais, degeneração neuronal e glial e necrose, achados estes presentes nas análises histopatológicas realizadas por Martinez et al<sup>33</sup> a partir do cérebro de 5 fetos com infecção congênita pelo Zika vírus. No referido estudo, a imunohistoquímica foi positiva para o Zika vírus em células e áreas de microcalcificação. Diante do exposto, torna-se implícita a necessidade de indagar até que ponto uma maior quantidade de alterações reflete também uma maior morte celular e, por conseguinte, o grau de severidade do dano cerebral.

Se a quantidade de alterações neuroanatômicas tem efeito direto sobre o desenvolvimento neuropsicomotor das crianças com a síndrome congênita associada à infecção pelo Zika vírus é algo ainda a ser descrito. No entanto, diversos estudos de seguimento clínico tem identificado importantes impactos nos domínios motor fino e grosso, de comunicação, cognição e pessoal/social, estando as habilidades avaliadas muito aquém das esperadas para a idade<sup>34;35</sup>. Wheeler et al<sup>35</sup> sugere que a combinação da microcefalia com outras desordens do sistema nervoso central já descritas na síndrome congênita associada à infecção pelo Zika vírus provavelmente resulta num espectro variável porém seguramente severo de alterações a longo prazo.

Com relação à microcefalia, já está bem consolidada a noção de que a presença desta não é sinônimo de síndrome congênita associada à infecção pelo Zika vírus e de que a sua ausência não exclui a possibilidade de infecção perinatal pelo Zika vírus, visto que diversas crianças nascidas com o perímetro cefálico dentro do esperado para o sexo e a idade gestacional apresentam outras alterações características desta síndrome<sup>14; 21;22</sup>. No presente estudo, a maioria das crianças que tinha o perímetro cefálico dentro da curva de normalidade apresentou alterações em exame de neuroimagem, sendo que a quantidade dessas alterações não esteve estatisticamente associada à

gravidade da microcefalia. Do mesmo modo, nos estudos de Del Campo et al<sup>14</sup> não foram encontradas associações entre a frequência de dismorfismos, e desfechos neurológicos ou achados anormais em exames de neuroimagem entre os diferentes grupos de acordo com o perímetro cefálico.

Ainda assim, a microcefalia foi o sinal de alarme e segue sendo o achado mais associado à síndrome congênita associada à infecção pelo Zika vírus. Uma parcela significativa das crianças participantes deste trabalho apresentou microcefalia severa, entendida como perímetro cefálico ao nascimento 3 desvios-padrão abaixo do esperado de acordo com o sexo e idade gestacional. Estudo realizado por del Campo et al<sup>14</sup> com 83 crianças com exames de neuroimagem sugestivos de infecção congênita pelo Zika vírus apresentou resultados bastante similares, com uma prevalência de microcefalia severa de 57,4%.

A microcefalia severa associada ao colapso craniano tem sido descrita como um dos cinco desfechos raros em outras infecções congênicas que são comuns ou únicos na Síndrome congênita associada à infecção pelo Zika vírus, juntamente com córtex cerebral delgado com calcificações subcorticais; alterações em fundo de olho, tais como cicatriz macular e mosqueamento pigmentar da retina; e hipertonia com sintomas de envolvimento extrapiramidal<sup>18</sup>.

Do ponto de vista genético, tem sido demonstrado que a infecção pelo Zika vírus desregula a expressão de genes intimamente ligados à autofagia, à apoptose, à resposta imune e à microcefalia<sup>23;22</sup>. Os estudos de Li et al<sup>22</sup> demonstram que “o Zika vírus pode afetar diretamente linhagens de células progenitoras e neurônios imaturos *in vivo* no começo da infecção e replicar nestas células com alta eficiência”. A infecção das células neuroprogenitoras, seu principal alvo, leva à atenuação da expansão destas devido à indução viral de apoptose, desregulação do ciclo celular e alterações na diferenciação destas células. Os autores postulam que juntos esses efeitos são prováveis causas da microcefalia em fetos humanos e recém nascidos.

De acordo com Nunes et al<sup>36</sup>, a extensão e severidade das alterações intracranianas são diretamente relacionadas ao período gestacional em que o feto foi infectado pelo vírus, sendo mais severas e extensas durante o primeiro trimestre de gestação e moderada no terceiro trimestre. Uma série dos primeiros 1501 casos notificados no Brasil descritos por França et al<sup>37</sup> demonstrou que a maioria das gestantes referiu exantema no primeiro trimestre gestacional, sendo o desfecho mais comum, nestes casos, a microcefalia severa. De acordo com del Campo et al<sup>14</sup>, a infecção materna ocorrida no primeiro trimestre ou no início do segundo parece levar mais frequentemente ao colapso craniano e ao excesso de pele, o que por outro lado sugere que a infecção mais tardia leva a um



menor decréscimo do perímetro cefálico e a um fenótipo menos pronunciado, bem como tem menor impacto neurológico.

A maioria das crianças do presente trabalho eram filhas de mães cujo exantema ocorreu no primeiro trimestre e, embora não tenha sido possível estabelecer significância estatística, a maior parte destas crianças apresentou microcefalia e pelo menos duas alterações em exames de neuroimagem, o que condiz com os estudos descritos acima. Além disso, observou-se um padrão no qual as crianças filhas de mães com alguma doença ou hábito considerado deletério durante o período gestacional apresentaram uma maior quantidade de alterações neuroanatômicas. Contudo, a quantidade de alterações em exames de neuroimagem não esteve estatisticamente associada a idade materna, doenças pré-existentes ou ocorridas durante a gestação e hábitos de bebida ou fumo durante a gestação.

Já é bem descrita na literatura a relação entre essas exposições e desfechos neonatais desfavoráveis. Os extremos de idade materna (menores de 16 anos e maiores de 35), por exemplo, são fatores de risco para prematuridade, baixo peso ao nascer, anormalidades cromossômicas e malformações congênitas<sup>38</sup>. Tanto a hipertensão quanto o tabagismo durante a gestação expõem a criança a um regime de fluxo placentário diminuído, resultando em restrição de crescimento uterino e prematuridade<sup>39;40</sup>, ao passo que a diabetes gestacional correlaciona-se com anomalias fetais, macrossomia e prematuridade<sup>41;42</sup>. Os efeitos do consumo de álcool durante a gestação sobre o feto incluem anormalidades estruturais no cérebro; tais quais redução do volume cerebral, desorganização do sistema nervoso central, anormalidades do corpo caloso, cerebelo, núcleo caudado e hipocampo e afinamento cortical; e déficits cognitivos e comportamentais a longo prazo<sup>43</sup>.

Em se tratando de uma síndrome congênita, a exclusão de outros agentes e processos teratogênicos é importante para direcionar a investigação etiológica. Embora não se saiba ainda até que ponto existe uma predisposição individual ou uma contribuição genética para estes desfechos, o contexto clínico-epidemiológico no qual se instalou a epidemia de microcefalia e outros defeitos congênitos no Brasil, no ano de 2015, aponta para o Zika vírus como agente causal, mesmo diante da massiva ausência de dados laboratoriais confirmatórios. De fato, no estudo de Aragão et al<sup>15</sup> os achados observados nas crianças cujos exames laboratoriais foram positivos para infecção perinatal pelo Zika vírus foram similares aos daquelas não testadas.

No que diz respeito às variáveis referentes à criança, observou-se uma tendência à ocorrência de um maior número de alterações neuroanatômicas entre as crianças pré-terno, do sexo

feminino e de baixo peso, embora não tenha sido possível estabelecer significância estatística. França et al<sup>37</sup> relatam que tanto o peso ao nascer quanto a idade gestacional variaram entre o grupo de crianças consideradas como casos prováveis ou confirmados de infecção perinatal pelo Zika vírus e o grupo de casos descartados. Entretanto, dentro do grupo dos casos prováveis ou confirmados, não houve variação de acordo com a gravidade da microcefalia. Del campo et al<sup>14</sup>, por outro lado, consideraram em seu estudo que houve uma influência da infecção pelo Zika vírus sobre o peso ao nascer, possivelmente explicável pelo tamanho e peso reduzidos do crânio e do cérebro e pelo crescimento somático impedido ou diminuído indicado pelo excesso de pele observado nessas crianças. No presente estudo, a maior prevalência de crianças do sexo feminino pode ser explicada pelas alterações dos critérios de notificação de casos de microcefalia ao longo do curso da epidemia, visto que em determinado momento o critério utilizado foi o perímetro cefálico  $\leq 33$  cm, independentemente do sexo da criança e que crianças do sexo feminino usualmente são menores que as crianças do sexo masculino.

Com relação às alterações durante a gestação, observou-se uma tendência de ocorrência de uma maior quantidade de alterações associadas a restrição de crescimento intrauterino e oligodramnia, muito embora não tenha havido associação estatisticamente significativa entre estas variáveis. Na literatura, não foram encontrados estudos que discutissem a associação entre ocorrência destas situações e a quantidade de alterações apresentadas pela criança. Contudo, há evidências a partir de modelos experimentais com ratos de que a infecção perinatal pelo Zika vírus tem repercussões diretas sobre o crescimento intrauterino, muito provavelmente devido à resposta inflamatória da placenta e sua consequente disfunção<sup>44</sup>. Já Sarno et al<sup>45</sup>, a partir de exames de diagnóstico fetal de 52 crianças com suspeita de infecção perinatal pelo Zika vírus na cidade de Salvador, encontrou uma prevalência de crescimento intrauterino restrito de 48,1%.

A oligodramnia, por sua vez, entendida como a diminuição do volume de líquido amniótico para uma idade gestacional definida<sup>46</sup>, resulta da diminuição da diurese e da secreção de fluidos pulmonares pelo concepto secundária à hipóxia crônica, podendo esta ser uma consequência da ruptura prematura das membranas amnióticas, da insuficiência placentária, da presença de anomalias fetais (sobretudo urinárias), síndromes hipertensivas, tabagismo e pós-maturidade<sup>46</sup>. Embora no presente trabalho não constem dados a respeito de polidramnio, Melo et al<sup>25</sup> e Ticconi et al<sup>47</sup> relataram a ocorrência deste desfecho, possivelmente em decorrência da dificuldade de deglutição por parte do feto por conta da injúria cerebral.

Por fim, a ocorrência de artrogripose esteve estatisticamente associada à quantidade de alterações neuroanatômicas apresentadas pela criança. No estudo de Sarno et al<sup>45</sup>, este desfecho se apresentou em 8,6% dos pacientes, enquanto que na população estudada por Del Campo et al<sup>14</sup> 10% das crianças apresentaram artrogripes. De acordo com esses últimos autores, em condições normais, o desenvolvimento articular é dependente da atividade fetal. A interrupção do desenvolvimento cerebral resultante da infecção pelo Zika vírus durante a gestação parece interferir com a sinalização neuromuscular, culminando em acinesia e, conseqüentemente, nas deformidades articulares observadas<sup>14:33</sup>.

O presente estudo teve como limitação a incompletude dos dados resultantes da investigação realizada pela vigilância epidemiológica, o que acarretou muitas perdas e, conseqüentemente, em redução do poder do estudo. Além disso, não foi possível o acesso aos exames de neuroimagem realizados pelas crianças e a descrição das alterações neuroanatômicas restringiu-se à sua presença ou ausência. Apesar disto, os resultados aqui apresentados estiveram em concordância com a literatura vigente e agregaram maiores conhecimentos a respeito do padrão de ocorrência das alterações neuroanatômicas na síndrome congênita associada à infecção pelo Zika vírus, propondo uma análise destas sob uma ótica ainda não descrita.

## VII. CONCLUSÕES

O presente trabalho identificou que as alterações neuroanatômicas mais comuns na síndrome congênita associada à infecção pelo Zika vírus são, respectivamente, calcificações cerebrais e ventriculomegalia. Houve uma tendência de coocorrência entre as alterações, tendo algumas delas quase sempre coocorrido, como foi o caso de ventriculomegalia e calcificações, ao passo que outras, sobretudo aquelas resultantes de distúrbios de migração neuronal (disgenesia e agenesia de corpo caloso e lisencefalia), não apresentaram-se isoladamente.

Um maior número de alterações ocorreu nas crianças com desfechos neonatais desfavoráveis, como prematuridade, baixo peso e artrogripes, e entre aquelas filhas de mães com alguma doença ou hábito deletério durante o período gestacional, bem como com relato de ocorrência do exantema no primeiro trimestre. Além disso, microcefalia esteve presente na maioria das crianças deste estudo, com um percentual significativo de microcefalia severa. Entre as crianças sem microcefalia, um número expressivo apresentou alterações em exames de neuroimagem. Contudo, o perímetro cefálico não esteve relacionado à quantidade de alterações.

A partir disso questiona-se até que ponto é possível inferir sobre a existência de uma sequência progressiva de alterações neuroanatômicas que se associem com a severidade do dano cerebral e que se reflita diretamente, a médio e longo prazo, no desenvolvimento neuropsicomotor dessas crianças. Para responder a tais questionamentos, serão necessários estudos mais aprofundados a respeito dos mecanismos de lesão cerebral associados à infecção congênita pelo Zika vírus, bem como o estabelecimento de um paralelismo entre essas alterações e os desfechos observados nos estudos de seguimento clínico.

Ademais, os resultados do presente trabalho reiteram a gravidade da epidemia de defeitos congênitos associados à infecção perinatal pelo Zika vírus, a qual atingiu uma geração de crianças que, em sua maioria, terão comprometimentos físicos, cognitivos e sensoriais para o resto da vida, e demandarão assistência especializada o mais precocemente possível. Situações como esta reforçam a necessidade de se investir em políticas públicas que fortaleçam a promoção da saúde e a prevenção de doenças, tratando com seriedade o até então crítico controle do mosquito *Aedes aegypti* e engajando profissionais e comunidade no enfrentamento deste processo.

## VIII. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. McCloskey B, Endricks T. The rise of Zika infection and microcephaly: what can we learn from a public health emergency? *Public Health*. 2017; 150; 87-92.
2. WHO, World Health Organization. Situatio Report – Zika vírus, microcephaly, Guillain-Barré Syndrome. Março 2017.
3. Campos GS, Bandeira SIS. Zika Virus Outbreak, Bahia, Brazil. *Emerging Infectious Diseases*. Outubro 2015; 21 (10); 1885-1886
4. 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) / Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. – Brasília: Ministério da Saúde, 2016
5. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. Boletim Epidemiológico - monitoramento integrado de alterações no crescimento e desenvolvimento relacionadas à infecção pelo vírus Zika e outras etiologias infecciosas, até a Semana Epidemiológica 18/2017. 2017; 48 (17).
6. Secretaria Municipal de Saúde de Salvador. Diretoria de Vigilância da Saúde. Centro de Informações Estratégicas de Vigilância em Saúde. Boletim Epidemiológico - Microcefalia e alterações do Sistema Nervoso Central. Jun 2016
7. Souza ASR, Souza AI, Faquin SLL, Santos Neto OG, Honorato E, Mattos AGL, et al. Alterações ultrassonográficas intraútero, crescimento da circunferência cefálica fetal e desfechos neonatais entre casos presumíveis de síndrome da Zika congênita no Brasil. *Rev. Bras. Saúde Matern. Infant*. Novembro 2016; 16 (1); S17-S25.
8. Feitosa IML, Schuler-Faccini L, Sanseverino MTV. Aspectos importantes da Síndrome da Zika Congênita para o pediatra e o neonatologista. *Bol Cient Pediatr*. 2016;05(3):75-80.
9. Heymann DL, Hodgson A, Sall AA, Freedman DO, Staples JE, Althabe F, et al. Zika virus and microcephaly: why is this situation a PHEIC? *The Lancet*. Fevereiro 2016; 387; 320-322.
10. WHO. Child growth standarts. Disponível em [http://www.who.int/childgrowth/standards/hc\\_for\\_age/en/](http://www.who.int/childgrowth/standards/hc_for_age/en/) acesso em 01 de setembro de 2017.
11. Intergrowth-21<sup>st</sup>, The International Fetal and Growth Consortium for the 21<sup>st</sup> Century. Disponível em <https://intergrowth21.tghn.org/> acesso 01 de setembro de 2017. Intergrowth-21st. c2009-2016.
12. Brasil, Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. NOTA INFORMATIVA Nº 01/2015 – COES MICROCEFALIAS/ Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica – Brasília: Ministério da Saúde, 17 nov 2015.
13. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. Protocolo de vigilância e resposta à ocorrência de microcefalia

relacionada à infecção pelo vírus Zika/Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. – Brasília: Ministério da Saúde, 2015.

14. Del Campo M, Feitosa IML, Ribeiro EM, Horovitz DDG, Pessoa ALS, França GVA et al. The phenotypic spectrum of congenital Zika syndrome. *Am J Med Genet.* 2017; 173:841–857.
15. Aragão MFV, van der Linden V, Brainer-Lima AM, Coeli RR, Rocha MA, Silva PS et al. Clinical features and neuroimaging (CT and MRI) findings in presumed Zika virus related congenital infection and microcephaly: retrospective case series study. *BMJ.* 2016; 353:i1901
16. Cavaleiro S, Lopez A, Serra S, Cunha A, Costa MDS, Moron A et al. Microcephaly and Zika virus: neonatal neuroradiological aspects. *Childs Nerv Syst* 14 Abril 2016; 32; 1057–1060
17. Hazin AN, Poretti A, Martelli CMT, Huisman TA et al. Computed Tomographic Findings in Microcephaly Associated with Zika Virus. *N engl j med.* 2 Jun 2016; 374 (22): 2193-2195
18. Moore CA, Staples JR, Dobyns WB, Pessoa A, Ventura AV, Fonseca EB et al. Characterizing the Pattern of Anomalies in Congenital Zika Syndrome for Pediatric Clinicians. *JAMA Pediatrics.* Março 2017; 171 (3)
19. Oliveira-Szejnfeld PS, Levine D, Melo ASO, Amorim MMR, Batista AGM, Chimelli L et al. Congenital Brain Abnormalities and Zika Virus: What the Radiologist Can Expect to See Prenatally and Postnatally. *Radiology.* Out 2016. 281 (1): 203-218
20. McCartney E, Squiser W. Patterns and pathways of calcification in the developing brain. *Developmental Medicine & Child Neurology.* 21 Mar 2014, 56: 1009–1015
21. Chimelli L, Melo ASO, Avvad-Portari E, Wiley CA, Camacho AHS, Lopes VS et al. The spectrum of neuropathological changes associated with congenital Zika virus infection. *Acta Neuropathol.* 22 Mar 2017; 133(6): 983-999
22. Li C, Xu D, Hong S, Jiang Y, Liu X, Zhang N et al. Zika Virus Disrupts Neural Progenitor Development and Leads to Microcephaly in Mice. *Cell Stem Cell.* Julho 2016; 19: 120–126
23. Cugola FR, Fernandes IR, Russo FB, Freitas BC, Dias JL, Guimarães KP. et al. The Brazilian Zika virus strain causes microcephaly. *Nature.* Novembro, 2016; 534, 267–271.
24. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Zika: Abordagem clínica na atenção básica / Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. – Brasília: Ministério da Saúde, 2016
25. Melo ASO, Aguiar RS, Amorim MMR, Arruda MB, Melo FO, Ribeiro STC et al. Congenital Zika Virus Infection Beyond Neonatal Microcephaly. *JAMA Neurol.* 2016; 73(12): 1407-1416
26. Barth PG. Disorders of Neuronal Migration. *Can. J. Neurol. Sci.* 1987; 14:1-16
27. Nowakowski TJ, Pollen AA, Di Lullo E, Sandoval-Espinosa C, Bershteyn M, Kriegstein AR. Expression Analysis Highlights AXL as a Candidate Zika Virus Entry Receptor in Neural Stem Cells. *Cell Stem Cell.* 2016. S1934-5909(16)00118-1.
28. Ji R, Meng L, Jiang X, Cvm NK, Ding J, Li Q, Lu Q. TAM receptors support neural stem cell survival, proliferation and neuronal differentiation. *PloS One.* 2014; 9, e115140.

29. Li C, Wang Q, Jiang Y, Ye Q, Xu D, Gao F et al. Disruption of glial cell development by Zika virus contributes to severe microcephalic newborn mice. *Cell Discovery*; 2018; 4 (43)
30. Parra-Saavedra M, Reefhuis J, Piraquive JP, Gilboa SM, Badell ML, Moore CA et al. Serial Head and Brain Imaging of 17 Fetuses With Confirmed Zika Virus Infection in Colombia, South America. *Obstet Gynecol*. 2017 Jul;130(1):207-212
31. Adachi Y, Walsh CA, Kawaguchi A, Yamashita F, Barkovich J. Congenital Microcephaly with Simplified Gyral Pattern: Associated Findings and their Significance. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2011; 32(6)
32. Cumberworth SL, Barrie JA, Cunningham ME, Figueiredo DPG, Schultz V, Wilder-Smith AJ et al. Zika virus tropism and interactions in myelinating neural cell cultures: CNS cells and myelin are preferentially affected. *Acta Neuropathologica Communications*. 2017; 5 (50).
33. Martinez RB, Bhatnagar J, Ramos AMO, Davi HPF, Iglezias D, Kanamura CT. Pathology of congenital Zika syndrome in Brazil: a case series. *JAMA*. 2017; 317(1): 59-68
34. Alves LV, Paredes CE, Silva GC, Mello JG, Alves JG. Neurodevelopment of 24 children born in Brazil with congenital Zika syndrome in 2015: a case series study. *BMJ Open* 2018; 8:e021304
35. Wheeler AC, Ventura CV, Ridenour T, Toth D, Nobrega LL, Silva de Souza Dantas LC et al. Skills attained by infants with congenital Zika syndrome: Pilot data from Brazil. *PLoS ONE* 2018; 13(7): e0201495.
36. Nunes ML, Carlini CR, Marinowic D, Kalil Neto F, Fiori HH, Scotta MC et al. Microcephaly and Zika virus: a clinical and epidemiological analysis of the current outbreak in Brazil. *J Pediatr (Rio J)*. 2016; 92(3):230-240
37. França GVA, Schuler-Faccini L, Oliveira WK, Henriques CMP, Carmo EH, Carmo EH. Congenital Zika virus syndrome in Brazil: a case series of the first 1501 livebirths with complete investigation. *Lancet* 2016; 388: 891–97
38. Pinto e Silva JLC, Surita FGC. Idade materna: resultados perinatais e via de parto. *Rev Bras Ginecol Obstet*. 2009; 31(7):321-5
39. Pascoal IF. Hipertensão e gravidez. *Rev Bras Hipertens*. 2002; 9: 256-261
40. Yamaguchi ET, Cardoso MMSC, Torres MLA, Andrade AG. Drogas de abuso e gravidez. *Rev. Psiquiatr. Clín.* 2008 35(1); 44-47
41. Silverman BL, Rizzo T, Green OC, Cho NH, Winter RJ, Ogata ES et al. Long-Term Prospective Evaluation of Offspring of Diabetic Mothers. *DIABETES*. 1991; 40 (2): 121-125
42. Amaral AR, Silva JC, Ferreira BS, Ribeiro e Silva M, Bertini AMA. Impacto do diabetes gestacional nos desfechos neonatais: uma coorte retrospectiva. *Sci Med*. 2015; 25(1)
43. Norman AL, Crocjer N, Mattson SN, Riley EP. Neuroimaging and Fetal Alcohol Spectrum Disorders. *Dev Disabil Res Rev*. 2009 ; 15(3): 209–217.
44. Julander JG, Siddharthan V, Park AH, Preston E, Mathur P, Bertolio M et al. Consequences of *in utero* exposure to Zika virus in offspring of AG129 mice. *Scientific REPOrTS*. 2018; 8 (9384)

- 45.Sarno M, Aquino M, Pimentel K, Cabral R, Costa G, Bastos F et al. Progressive lesions of Central Nervous System in microcephalic fetuses with suspected congenital Zika virus syndrome. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2017; 50: 717–722
- 46.Madi JM, Morais EM, Araújo BF, Rombaldi RL, Madi SRC, Ártico L et al. Oligodramnia sem rotura das membranas amnióticas: resultados perinatais. *Rev Bras Ginecol Obstet.* 2005; 27(2): 75-9
- 47.Ticconi C, Pietropolli A, Rezza G. Zika virus infection and pregnancy: what we do and do not know. *Pathogens and Global Health.* 2016; 110: 262-268



## IX. SUMMARY

**Characteristics of neuroanatomic alterations in congenital syndrome associated with Zika virus infection.** The number of microcephaly cases attributable to congenital infection by the Zika virus has increased exponentially since 2015, when it was identified, the virus in amniotic fluid of pregnant women with a history of exanthematous disease during pregnancy. Although the alarm signal to identify the epidemic of congenital defects associated with perinatal infection by the Zika virus has been microcephaly, neuroimaging studies have pointed out several neuroanatomical changes, whereas clinical follow-up studies have shown the occurrence of neuropsychomotor development delay. This study aimed to identify the characteristics of the neuroanatomic changes present in congenital syndrome associated with Zika virus infection in children participating in the project "Effects of congenital neurological manifestations associated with Zika virus on child cognitive development: a prospective cohort study in the context of Primary Care , in Salvador-BA ". This is a quantitative, descriptive, individuated, cross-sectional study whose data are the result of the epidemiological investigation conducted by the Center for Strategic Information on Health Surveillance (CIEVS) from the suspected cases of congenital infection by the Zika virus reported . It was identified that the most frequent neuroanatomic alterations were, respectively, cerebral calcifications and ventriculomegaly. There was a tendency of co-occurrence between the alterations, being this relation statistically significant. A greater number of neuroanatomical alterations were observed in children with unfavorable neonatal outcomes, such as prematurity, low weight, severe microcephaly and arthrogryposis, and among those daughters of mothers with some deleterious disease or habit during the gestational period, as well as with reports of occurrence of rash in the first trimester. Microcephaly was present in most of the children in this study, with a significant percentage of severe microcephaly. Among children without microcephaly, an expressive number presented alterations in neuroimaging exams. The cephalic perimeter was not related to the number of alterations.

Key words: 1. Zika virus, 2. microcephaly, 3. congenital abnormalities, 4. neuroimaging.

## **X. ANEXO**

## ANEXO 1

## Principais alterações observadas nos casos de microcefalia com alterações no cérebro

EXAME	PRINCIPAIS ALTERAÇÕES OBSERVADAS NOS CASOS DE MICROCEFALIA COM ALTERAÇÕES NO CÉREBRO
Ultrassonografia durante a gestação	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Calcificações cerebrais</li> <li>• Alterações ventriculares</li> <li>• Alterações de fossa posterior:               <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Hipoplasia de cerebelo</li> <li>○ Hipoplasia do vermis cerebelar</li> <li>○ Alargamento da fossa posterior maior que 10mm</li> <li>○ Agenesia/hipoplasia de corpo caloso.</li> </ul> </li> </ul>
Ultrassonografia transfontanela	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Atrofia cortical difusa</li> <li>• Encefalomalácia</li> <li>• Calcificações encefálicas</li> <li>• Ventriculomegalia ex-vácuca</li> <li>• Disgenesia de corpo caloso</li> <li>• Atrofia do corpo caloso com calcificação</li> <li>• Atrofia de cerebelo com espessamento do tentório</li> </ul>
Tomografia Computadorizada (TC) e Ressonância Magnética (RM)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Calcificações no parênquima encefálico:</b> predominam em situação córtico-subcortical, tálamos e núcleos da base. Calcificações periventriculares são vistas, mas esta não é a localização mais frequente, ao contrário do que é descrito nas infecções pelo CMV. O número das calcificações é bastante variável e aparentemente é independente das demais alterações.</li> <li>• <b>Ventriculomegalia:</b> na grande maioria dos casos parece decorrer de perda de volume do parênquima, e não de hidrocefalia. Há comprometimento mais frequente dos ventrículos laterais, mas os demais ventrículos também podem estar dilatados.</li> <li>• <b>Malformação do desenvolvimento cortical:</b> É sem dúvida outra alteração muito frequente. Nos cérebros mais comprometidos há nítida lisencefalia, o que deve ocorrer em aproximadamente 20% dos casos. Em muitos casos, talvez a maioria, há apenas alargamento das fissuras sylvianas, possivelmente pela presença de polimicrogiria.</li> <li>• <b>Hipoplasia do tronco cerebral e cerebelo:</b> Talvez menos frequente que as outras alterações. Nos casos mais graves há uma hipoplasia muito acentuada destas estruturas, mas na maioria há apenas hipoplasia do verme cerebelar. Em pelo menos dois casos, dentre aproximadamente 80, foi identificada uma má-formação de Dandy-Walker.</li> <li>• <b>Alteração da atenuação da substância branca:</b> são vistas áreas hipoatenuantes na substância branca e, em alguns poucos casos, foram vistos cistos subcorticais.</li> </ul>

Fonte: 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) / Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. – Brasília: Ministério da Saúde, 2016

## ANEXO 2

## Parecer do Comitê de Ética em Pesquisa

UFBA - INSTITUTO DE SAÚDE  
COLETIVA DA UNIVERSIDADE  
FEDERAL DA BAHIA



## PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

## DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

**Título da Pesquisa:** Efeitos das manifestações neurológicas congênitas associadas ao Zika vírus sobre o desenvolvimento cognitivo infantil: Um estudo de coorte prospectiva em Salvador

**Pesquisador:** Darci Neves Santos

**Área Temática:**

**Versão:** 1

**CAAE:** 57792616.1.0000.5030

**Instituição Proponente:** Instituto de Saúde Coletiva / UFBA

**Patrocinador Principal:** Fundação de Amparo a Pesquisa do Estado da Bahia - FAPESB

## DADOS DO PARECER

**Número do Parecer:** 1.659,107

## Apresentação do Projeto:

O presente estudo será desenvolvido por pesquisadora do ISC/UFBA, com a colaboração de pesquisadores da própria UFBA, da Universidade Estadual de Feira de Santana, do Instituto de Saúde Pública da Índia e da Escola de Medicina Tropical e Higiene de Londres. A proposta pretende avaliar o efeito das manifestações neurológicas congênitas associadas ao Zika vírus sobre o desenvolvimento cognitivo infantil, a partir de dois componentes: a) uma investigação epidemiológica de caráter prospectivo para avaliar a influência das alterações neurológicas congênitas associadas à infecção intrauterina por Zika Vírus sobre o desempenho mental e motor das crianças; b) outro de intervenção interdisciplinar provedora de estimulação precoce.

O estudo será realizado em unidades da atenção básica de saúde com vista a levantar subsídios para assistência das consequências leves, graves e incapacitantes de más formações congênitas decorrentes da epidemia do Zika Virus. A oferta das práticas de estimulação precoce no PSF promoverá integralidade da assistência e contribuirá para reduzir efeitos deletérios da microcefalia e demais alterações neurológicas na trajetória de desenvolvimento da criança.

Caracterizado como um estudo de coorte, com medidas repetidas, esta pesquisa se ajustará a

Endereço: Rua Basílio da Gama s/n  
Bairro: Canela CEP: 40.110-040  
UF: BA Município: SALVADOR  
Telefone: (71)3283-7441 Fax: (71)3283-7460 E-mail: cepisc@ufba.br

UFBA - INSTITUTO DE SAÚDE  
COLETIVA DA UNIVERSIDADE  
FEDERAL DA BAHIA



Continuação do Parecer: 1.659.107

cálculo amostral usando um efeito de desenho de 1,36, resultando numa amostra de 180 crianças, sendo 90 em cada um dos grupos de exposição. A partir disso, será examinado o efeito das alterações cerebrais atribuídas à infecção materna durante a gravidez sobre os domínios cognitivos, socioemocional, de movimento e desenvolvimento físico, linguagem e comunicação de crianças com datas de nascimento de setembro de 2015 a junho de 2016. Todos os bebês identificados, juntamente com seus familiares, serão submetidos a um Programa de Estimulação Precoce que se estenderá até os dois anos de idade.

O seguimento prospectivo desta coorte inclui uma provisão de cuidado, além de dois pontos de avaliação do desempenho cognitivo correspondentes ao 12º e 24º meses de vida, e a elaboração de um aplicativo tecnológico de auxílio a distância para estimulação precoce.

Será feito recrutamento de bebês com alterações neurológicas congênitas, com a finalidade de avaliar o espectro dos desfechos neurocognitivos a médio prazo, determinando diferenças deste desempenho entre expostos e não expostos às consequências neurológicas da infecção materna por Zika Vírus durante a gestação. Para fins de definição do tamanho amostral de acordo com a pesquisadora, serão comparadas as diferenças do desempenho cognitivo de recém-nascidos com alteração neurológica congênita e com a história de infecção materna sem exposição a esta condição. Considerada uma média do desempenho cognitivo de 94,94, com desvio-padrão de 10,14 para menores de 42 meses, saudáveis na cidade de Salvador, estima-se um tamanho amostral de 132 sujeitos, com 66 em cada grupo de exposição.

A proposta prevê ainda a implementação de uma ferramenta webcomum aplicativo correspondente para dispositivo móvel, de uso domiciliar, acessível e de baixo custo. Além disso, estão previstos para esta ferramenta vídeos educativos com abordagem prática demonstrativa da estimulação de crianças com alterações congênitas, nas atividades de vida diária, assim como propostas que fomentem a participação das crianças em atividades sociais.

**Objetivo da Pesquisa:**

Avaliar diferenças entre o espectro de desempenho neurocognitivo de crianças com alteração neurológica congênita, associada à infecção intrauterina por Zika vírus e o espectro de desempenho de crianças sem exposição a esta condição, verificando a influência de fatores contextuais de risco e proteção no desempenho observado no desenvolvimento das crianças ao longo dos dois primeiros anos de vida, com a finalidade de auxiliar o planejamento de intervenções favoráveis ao desenvolvimento infantil na Atenção Básica e subsidiar a construção de

Endereço: Rua Basílio da Gama s/n  
Bairro: Canela CEP: 40.110-040  
UF: BA Município: SALVADOR  
Telefone: (71)3283-7441 Fax: (71)3283-7460 E-mail: cepisc@ufba.br

UFBA - INSTITUTO DE SAÚDE  
COLETIVA DA UNIVERSIDADE  
FEDERAL DA BAHIA



Continuação do Parecer: 1.659.107

aplicativo para atividades de estimulação à distância pela família.

A pesquisa de coorte para dar conta dos dois componentes apresenta 12 (doze) distribuídos em três linhas de objetivos específicos:

a) São seis objetivos para Recrutamento e Estudo da linha de base:

- (1) Identificar todos os bebês com diagnóstico de microcefalia e/ou demais alterações neurológicas congênicas associadas à infecção intrauterina por Zika vírus, nascidos e residentes em Salvador desde primeiro de setembro de 2015 até 30 de junho de 2016;
- (2) Identificar bebês similares no mesmo período de nascimento dos casos identificados, porém livres da alteração neurológica congênita associada à infecção viral materna, para estabelecer o grupo sem exposição ao dano neurológico associado ao Zika Vírus;
- (3) Identificar os indicadores de saúde perinatal destas crianças e seus marcos de desenvolvimentos a partir dos dados contidos no instrumento de Registros de Eventos em Saúde Pública, em contato com Maternidades, órgãos da SESAB e CIEVS da Secretaria Municipal de Saúde;
- (4) Mapear a distribuição das crianças identificadas com diagnóstico de alterações neurológicas conforme área de residência no município, compatibilizando endereços com área de abrangência da Estratégia Saúde da Família, para inserção comunitária da coorte.
- (5) Visitar o conjunto de Unidades de Saúde da Família que abrigam em seu território as crianças selecionadas com e sem alterações neurológicas congênicas associadas ao Zika vírus, para aproximar os pesquisadores da sua equipe técnica e oferecer capacitação para os seus membros, com ênfase nos agentes comunitários de saúde;
- (6) Visitar os domicílios das famílias das crianças participantes do estudo, independente de possuírem ou não diagnóstico de alteração neurológica congênita associada ao Zika Vírus, para avaliar a qualidade do estímulo psicossocial presente no ambiente doméstico da criança.

b) Três objetivos específicos para a Intervenção em Estimulação Precoce:

- (7) Sensibilizar o enfermeiro sobre a necessidade da estimulação precoce e dos demais cuidados e direitos dos bebês com alterações neurológicas congênicas, considerando seu papel na consulta de crescimento e desenvolvimento até os 2 anos, independente da vinculação da criança com serviços especializados de reabilitação.
- (8) Desenvolver, na área de abrangência do PSF, atividades grupais e individuais de estimulação precoce para a dupla criança-cuidador, assim como grupos específicos para acolhida de aspectos

Endereço: Rua Basílio da Gama s/n

Bairro: Canela

CEP: 40.110-040

UF: BA

Município: SALVADOR

Telefone: (71)3283-7441

Fax: (71)3283-7460

E-mail: cepisc@ufba.br



Continuação do Parecer: 1.659.107

socioemocionais dos familiares.

(9) Desenvolver um aplicativo para intervenção educativa, habilitado para smartphone e com correspondente versão acessível via web, visando atender necessidades substanciais de estimulação de crianças com microcefalia ou outras alterações neurológicas congênicas, subsidiado pela intervenção e pelos achados de desempenho mental e psicomotor.

c) Três objetivos específicos do Componente Epidemiológico:

(10) Avaliar o desempenho mental e psicomotor das crianças, empregando a Escala Bayley de Desenvolvimento Infantil, com idade de 12 meses (primeira medida) e de 24 meses (segunda medida).

(11) Comparar as medidas de desempenho do desenvolvimento mental e motor obtidas para identificar possíveis diferenças entre os grupos exposto e não exposto a alterações neurológicas congênicas.

(12) Avaliar o papel da estimulação precoce sobre as medidas de desenvolvimento mental e motor, bem como o papel de outras características como a qualidade do ambiente doméstico e da interação mãe-filho.

#### **Avaliação dos Riscos e Benefícios:**

De acordo com a pesquisadora e coordenadora da pesquisa o fator de risco não é uma exposição pontual, mas sim um atributo permanente na história e constituição deste sujeito durante todo período de observação. Para avaliar os efeitos negativos desta história de riscos, viabilizaremos uma coorte prospectiva de bebês nascidos na vigência da epidemia de Zika vírus em busca do desfecho, aqui caracterizado pelo desempenho cognitivo e motor no curso do desenvolvimento. Além disso, será envidado todo o esforço para minimizar os riscos, pois as crianças serão avaliadas em conjunto com a equipe de Saúde da Família, além de receber os cuidados de um programa de estimulação precoce orientado pelo conhecimento dos profissionais da reabilitação. Ainda, a família será igualmente acolhida perante dificuldades na sua dinâmica de funcionamento.

A proposta de pesquisa assume como benefício, avaliar a ocorrência de alterações neurológicas congênicas e a estimulação neuropsicomotora, aliada isso às iniciativas de inclusão social do bebê e sua família. Além disso, empoderando a família para o exercício de cidadania, de acordo com a pesquisadora, tudo isso se apresenta como fatores que a favorecem no enfrentamento das consequências do problema apresentado pela criança.

Endereço: Rua Basílio da Gama s/n

Bairro: Canela

CEP: 40.110-040

UF: BA

Município: SALVADOR

Telefone: (71)3283-7441

Fax: (71)3283-7460

E-mail: cepisc@ufba.br

Continuação do Parecer: 1.659.107

**Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:**

A pesquisa se justifica pelo fato de a microcefalia ser um evento de baixa prevalência na população, porém, na epidemia de Zika, teve sua ocorrência elevada, tornando-se, neste estudo, a exposição de interesse. A coorte especial agregando crianças expostas às alterações neurológicas congênicas associadas ao Zika vírus, assim como crianças sem qualquer experiência com esta condição, porém nascidas em Salvador, entre setembro de 2015 e junho de 2016, nas mesmas maternidades de onde serão identificados os casos na vigência da epidemia. Esses aspectos além do compromisso assumido da pesquisadora no cumprimento ético explicitam a relevância social e científica do estudo, tendo em vista o problema de saúde em questão.

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

O protocolo de pesquisa apresenta todos os itens necessários à apreciação do Comitê de Ética em Pesquisa: folha de rosto, descrição da pesquisa, informação relativa aos sujeitos da pesquisa, curriculum vitae da pesquisadora responsável e dos colaboradores, os instrumentos de produção de dados (formulário de entrevista com as famílias e ficha de registro da criança).

A pesquisa utilizará Termo de Consentimento Livre Esclarecido indicando os passos a serem adotados: A) solicita o posicionamento da família no que tange à participação na pesquisa. Destaca que tanto a mãe e quanto o seu filho poderão ser convidados para participar de atividades individuais e em grupo relacionadas à Estimulação Precoce da sua criança e uma atividade de grupo a ser desenvolvida por uma equipe interdisciplinar na área do Programa de Saúde da família. B) Em seguida, explicita as fases do processo da pesquisa, que, na sua primeira fase, entrevistará as mães dos bebês através de um questionário composto por questões relacionadas à gestação, ao bebê, e sobre a sua própria saúde mental, com duração no máxima de 50 minutos. Salienta-se também que a participação delas é livre, podendo desistir a qualquer momento, sem qualquer consequência e prejuízo do atendimento de saúde para a família.

A pesquisadora disponibiliza o grupo de contato com os telefones e e-mails dos pesquisadores a fim de que no futuro possam responder qualquer questão sobre a sua participação.

No que tange aos aspectos relacionados aos "riscos e benefícios", a autora informa que a pesquisa não determinará qualquer risco e desconforto para os participantes, caso pretenda desistir de participar da pesquisa.

Endereço: Rua Basílio da Gama s/n  
Bairro: Canela CEP: 40.110-040  
UF: BA Município: SALVADOR  
Telefone: (71)3283-7441 Fax: (71)3283-7460 E-mail: cepisc@ufba.br



UFBA - INSTITUTO DE SAÚDE  
COLETIVA DA UNIVERSIDADE  
FEDERAL DA BAHIA



Continuação do Parecer: 1.659.107

Foram apresentados cronograma de execução e o orçamento financeiro detalhado do estudo, onde que serão custeados material de consumo, permanente, serviço de terceiros (pessoa física e jurídica), apresentando declaração assinada pela pesquisadora e pelos participantes. A pesquisa será financiada pela FAPESB, em caso de seleção no edital.

O cronograma, no aspecto relacionado à produção de dados, encontra-se compatível com a data de entrada no comitê de ética, sem necessidade de adequação para a data de sua possível aprovação.

**Recomendações:**

Pelo exposto, considero não haver qualquer observação que contraindique a sugestão de aprovação do referido projeto, desde quando: a) o cronograma está dentro do prazo estabelecido; b) as estratégias de convite e participação na pesquisa e Termo de Consentimento Livre e Esclarecido são claros e bastante criteriosos na sua apresentação e informação aos participantes e; c) são explicitados no projeto a não situação de risco que o trabalho de pesquisa possa representar/desencadear ou potencializar para estes participantes do estudo, valendo à pena dizer que um projeto de intervenção multiprofissional acompanhará mãe e bebê que tenha microcefalia.

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

Salvo melhor juízo, sou favorável a sua aprovação, sem adequações necessárias.

**Considerações Finais a critério do CEP:**

O Comitê de Ética em Pesquisa do Instituto de Saúde Coletiva – UFBA analisou, na sessão do dia 26 de julho de 2016, o processo referente ao projeto de pesquisa em tela.

Não tendo apresentado pendências na época da sua primeira avaliação, atendeu de forma adequada e satisfatoriamente às exigências da Resolução nº 466 de 12/12/2012 do Conselho Nacional de Saúde (CNS). Assim, mediante a importância social e científica que o projeto apresenta e a sua aplicabilidade e conformidade com os requisitos éticos, somos de parecer favorável à realização do projeto, classificando-o como APROVADO.

Solicita-se a/o pesquisador/a o envio a este CEP de relatórios parciais sempre quando houver alguma alteração no projeto, bem como o relatório final gravado em CD ROM.

Endereço: Rua Basílio da Gama s/n  
Bairro: Canela CEP: 40.110-040  
UF: BA Município: SALVADOR  
Telefone: (71)3283-7441 Fax: (71)3283-7460 E-mail: cepisc@ufba.br

UFBA - INSTITUTO DE SAÚDE  
COLETIVA DA UNIVERSIDADE  
FEDERAL DA BAHIA



Continuação do Parecer: 1.658.107

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BASICAS_DO_PROJETO_751945.pdf	13/07/2016 13:51:08		Aceito
Outros	2Instrumento.doc	13/07/2016 13:50:45	Darci Neves Santos	Aceito
Outros	1INSTRUMENTOHOME.doc	13/07/2016 13:50:22	Darci Neves Santos	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE30junho.doc	13/07/2016 13:49:11	Darci Neves Santos	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	PROJETO110716.docx	11/07/2016 11:33:52	Darci Neves Santos	Aceito
Outros	Lattespesquisadores.docx	11/07/2016 11:30:18	Darci Neves Santos	Aceito
Folha de Rosto	FROSTO.pdf	11/07/2016 11:08:35	Darci Neves Santos	Aceito
Declaração de Pesquisadores	cartaTania.pdf	04/07/2016 21:06:48	Darci Neves Santos	Aceito
Declaração de Pesquisadores	cartaDarci.pdf	04/07/2016 21:06:15	Darci Neves Santos	Aceito
Outros	lattes2.pdf	04/07/2016 20:53:36	Darci Neves Santos	Aceito
Outros	lattes1.pdf	04/07/2016 20:52:39	Darci Neves Santos	Aceito
Cronograma	Cronograma.docx	04/07/2016 20:49:22	Darci Neves Santos	Aceito
Orçamento	ORcAMENTO.docx	04/07/2016 20:31:23	Darci Neves Santos	Aceito
Declaração de Pesquisadores	cartaSu.pdf	04/07/2016 20:30:42	Darci Neves Santos	Aceito
Declaração de Pesquisadores	CartaS.pdf	04/07/2016 20:30:21	Darci Neves Santos	Aceito
Declaração de Pesquisadores	cartaH.pdf	04/07/2016 20:29:54	Darci Neves Santos	Aceito

**Situação do Parecer:**

Aprovado

Necessidade de aprovação da CONEP:

Não

Endereço: Rua Basílio da Gama s/n  
 Bairro: Caneta CEP: 40.110-040  
 UF: BA Município: SALVADOR  
 Telefone: (71)3283-7441 Fax: (71)3283-7460 E-mail: cepiec@ufba.br

UFBA - INSTITUTO DE SAÚDE  
COLETIVA DA UNIVERSIDADE  
FEDERAL DA BAHIA



Continuação do Parecer: 1.659.107

SALVADOR, 02 de Agosto de 2016

Assinado por:  
Mônica de Oliveira Nunes  
(Coordenador)

Endereço: Rua Basílio da Gama s/n  
Bairro: Canela CEP: 40.110-040  
UF: BA Município: SALVADOR  
Telefone: (71)3283-7441 Fax: (71)3283-7460 E-mail: cepisc@ufba.br

## **XI. APÊNDICE**

## APÊNDICE 1

### FICHA DE REGISTRO DE DADOS

VARIÁVEIS REFERENTES À GESTANTE	
<b>Idade (em anos):</b>	
<b>Raça:</b>	( ) Amarela; ( ) Branca; ( ) Parda; ( ) Preta; ( ) sem informação
<b>Escolaridade:</b>	( ) sem escolaridade; ( ) ensino fundamental incompleto; ( ) ensino fundamental completo; ( ) ensino médio incompleto; ( ) ensino médio completo; ( ) ensino superior incompleto; ( ) ensino superior completo; ( ) sem informação
<b>Estado Civil:</b>	( ) casada; ( ) união estável; ( ) separada/divorciada; ( ) solteira; ( ) sem informação
<b>Número de pessoas na casa:</b>	( ) até 3 pessoas; ( ) 4 pessoas ou mais

VARIÁVEIS REFERENTES À GESTAÇÃO E PARTO	
<b>Tipo de gravidez:</b>	( ) única; ( ) dupla; ( ) tripla ou mais; ( ) sem informação
<b>Realização de pré-natal:</b>	( ) não; ( ) sim
<b>Período em que iniciou o pré-natal:</b>	( ) primeiro trimestre; ( ) segundo trimestre; ( ) terceiro trimestre
<b>Total de consultas pré-natais:</b>	( ) 6 consultas ou mais; ( ) consultas ou menos
<b>Diabetes:</b>	( ) não; ( ) sim
<b>Hipertensão:</b>	( ) não; ( ) sim
<b>Tabagismo:</b>	( ) não; ( ) sim
<b>Etilismo:</b>	( ) não; ( ) sim
<b>Alterações em sorologia para STORCH:</b>	( ) não; ( ) sim
<b>Intercorrências durante a gestação:</b>	( ) não; ( ) sim
Febre:	( ) não; ( ) sim
Exantema:	( ) não; ( ) sim
Trimestre de Ocorrência do Exantema:	( ) Primeiro ( ) Segundo ( ) Terceiro
Prurido:	( ) não; ( ) sim
Tosse:	( ) não; ( ) sim
Coriza:	( ) não; ( ) sim
Cefaleia:	( ) não; ( ) sim
Mialgia:	( ) não; ( ) sim
Artralgia:	( ) não; ( ) sim
Linfoadenopatia:	( ) não; ( ) sim
Hiperemia conjuntival:	( ) não; ( ) sim
Vômitos:	( ) não; ( ) sim
Dor retro-orbital:	( ) não; ( ) sim
<b>Alterações em ultrassonografia gestacional sugestivas de microcefalia:</b>	( ) não; ( ) sim
<b>Tipo de alteração em ultrassonografia gestacional sugestiva de microcefalia</b>	
<b>Tipo de parto:</b>	( ) vaginal; ( ) cesáreo; ( ) sem informação

VARIÁVEIS REFERENTES À CRIANÇA	
<b>Declaração de Nascido Vivo:</b>	
<b>Sexo do RN:</b>	0 – masculino; 1 - feminino
<b>Data de nascimento:</b>	

<b>Classificação quando à idade gestacional:</b>	( ) 37 – 42 semanas; ( ) <37 semanas; ( ) – > 42 semanas
<b>Apgar no 1º minuto:</b>	
<b>Apgar no 5º minuto:</b>	

<b>VARIÁVEIS REFERENTES ÀS ALTERAÇÕES NOS EXAMES DO RECÉM NASCIDO</b>	
<b>Realização de exames de imagem:</b>	( ) não; ( ) sim
<b>Alterações intrauterinas</b>	
Oligodramnia:	( ) não; ( ) sim
Crescimento intrauterino restrito:	( ) não; ( ) sim
<b>Alterações neuroanatômicas</b>	
Ventriculomegalia:	( ) não; ( ) sim
Hidrocefalia:	( ) não; ( ) sim
Calcificações:	( ) não; ( ) sim
Lisencefalia:	( ) não; ( ) sim
Agenesia de corpo caloso:	( ) não; ( ) sim
Disgenesia:	( ) não; ( ) sim
Cistos subependimários:	( ) não; ( ) sim
<b>Outras alterações</b>	
Artrogriposes:	( ) não; ( ) sim