



UNIVERSIDADE FEDERAL DE SERGIPE
PRÓ-REITORIA DE PÓS-GRADUAÇÃO E PESQUISA
DOUTORADO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE

MARCO ANTONIO VALADARES OLIVEIRA

SÍNDROME CONGÊNITA ASSOCIADA
AO ZIKA VÍRUS: ALÉM DA MICROCEFALIA

ARACAJU

2019

MARCO ANTONIO VALADARES OLIVEIRA

**SÍNDROME CONGÊNITA ASSOCIADA
AO ZIKA VÍRUS: ALÉM DA MICROCEFALIA**

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde da Universidade Federal de Sergipe como requisito parcial à obtenção do grau de Doutor em Ciências da Saúde.

ORIENTADORA: PROF^a. DR^a. MARIA LUIZA DORIA ALMEIDA

Linha de pesquisa: estudo das endemias e doenças crônicas de impacto regional em Sergipe

ARACAJU

2019

**FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA BIBLIOTECA BISAU
UNIVERSIDADE FEDERAL DE SERGIPE**

Oliveira, Marco Antonio Valadares

O48s Síndrome congênita associada ao Zika vírus: além da
microcefalia / Marco Antonio Valadares Oliveira ; orientadora
Maria Luiza Doria Almeida. – Aracaju, 2019.

104 f. : il.

Tese (doutorado em Ciências da Saúde) – Universidade
Federal de Sergipe, 2019.

1. Microcefalia. 2. Infecções congênitas. 3. Síndrome
congênita. 4. Zika virus. 5. Malformações. I. Almeida, Maria
Luiza Doria, orient. II. Título.

CDU 61

MARCO ANTONIO VALADARES OLIVEIRA

**SÍNDROME CONGÊNITA ASSOCIADA
AO ZIKA VÍRUS: ALÉM DA MICROCEFALIA**

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde da Universidade Federal de Sergipe como requisito parcial à obtenção do grau de Doutor em Ciências da Saúde.

Aprovada em: ___/___/___

Orientadora: Prof^a. Dr^a. Maria Luiza Dória Almeida

1^a examinador: _____

2^a examinador: _____

3^a examinador: _____

4^a examinador: _____

ARACAJU

2019

AGRADECIMENTOS

À força onipresente do bem, que chamo de DEUS.

À minha mãe, sempre o grande apoio incondicional em toda a minha vida.

Ao meu pai, nem sempre em presença física, mas sempre em memória.

À minha família de irmãs, cunhados e sobrinhos; sempre presentes de alguma forma.

A Lucas, companheiro e cúmplice.

À mentora acadêmica Profa. Dra. Luiza Dória, presente e parceira há 22 anos.

Aos colegas professores e alunos na jornada do ensinar e aprender sempre.

Aos ex-alunos, em especial a Isabela Costa.

Aos pacientes, instrumentos do aprender e do doar.

RESUMO

SÍNDROME CONGÊNITA ASSOCIADA AO ZIKA VIRUS: ALÉM DA MICROCEFALIA.
Marco Antonio Valadares Oliveira. Aracaju, 2019.

Introdução: em outubro de 2015 houve a emissão de um alerta internacional para um surto de microcefalia congênita presumidamente relacionada à infecção pelo vírus Zika (ZIKV), inicialmente detectado no nordeste do Brasil, elevando muito o coeficiente de prevalência de microcefalia ao nascer no país. O crescente número de casos novos de microcefalia nas regiões afetadas, associado a achados clínicos e alterações morfológicas em comum, despertou para a necessidade de se descrever essa nova síndrome clínica associada a uma infecção congênita que até então não fazia parte do rol de diagnósticos diferenciais da microcefalia. **Objetivos:** descrever a síndrome congênita associada à presumida infecção materna pelo ZIKV e avaliar as alterações encefálicas da população de microcefálicos estudada, assim como as alterações oftalmológicas, os achados ecocardiográficos e outras malformações. **Pacientes e Métodos:** estudo observacional transversal descritivo, com amostra não aleatória e consecutiva. Incluiu 65 lactentes com diagnóstico de microcefalia e atendidos no Hospital Universitário da Universidade Federal de Sergipe. A ficha de atendimento do serviço de microcefalia foi a fonte para as informações clínicas, assim como sobre o período neonatal e dados da gestação. Ultrassonografia transfontanela foi realizada em todos os pacientes da amostra. Avaliação oftalmológica aconteceu em 62 crianças do grupo, enquanto 59 foram submetidos à ecocardiografia. As variáveis quantitativas e as categóricas foram expressas conforme melhor adequação. Para as variáveis-desfecho realizou-se a estimativa de frequência com seu respectivo Intervalo de Confiança para 95%, utilizando-se da técnica de *Bootstrap*. **Resultados:** houve um predomínio de nascidos a termo, do sexo feminino e do parto vaginal. Também houve um predomínio de adequação do peso ao nascer e uma totalidade de ausência de dano perinatal descrito. Em menos de metade das mães houve história positiva para exantema, febre e poliartralgia; mas ocorreu um predomínio desses relatos no primeiro trimestre da gestação. Uma maioria significativa (80,0%) foi classificada como microcefalia grave. As alterações oftalmológicas em segmento posterior foram predominantes, com destaque para a atrofia do epitélio pigmentar da retina (24,2%) e a coriorretinite (22,6%). Alterações no segmento anterior também foram descritas, assim como o estrabismo patológico e o nistagmo. A criptorquidia bilateral foi relatada em 28,6% da população de meninos. Alterações ortopédicas foram descritas em 27,7% dos pacientes, com destaque para as artrogrupos múltiplas (6,2%). O achado ecocardiográfico mais frequente foi o forame oval patente (42,4%) e o canal arterial pérvio (10,2%). As alterações encefálicas mais encontradas foram a atrofia cerebral (75,4%), as calcificações (73,8%), as disgenesias de corpo caloso (70,8%) e a dilatação ventricular (64,6%) e a lisencefalia (61,5%). **Conclusões:** as alterações oftalmológicas descritas são mais graves que as relatadas para outras causas de infecção congênita associada à microcefalia, com destaque para as alterações da fundoscopia. Também desperta para outras malformações ainda não documentadas para a infecção congênita pelo vírus, como os achados ecocardiográficos e a criptorquidia. Alterações ortopédicas e encefálicas concordam com os relatos recentes da literatura a cerca do tema.

Palavras-chave: Microcefalia. Infecções congênicas. Síndrome congênita. Zika virus. Malformações.

ABSTRACT

CONGENITAL SYNDROME ASSOCIATED WITH THE ZIKA VIRUS: BEYOND THE MICROCEPHALY.

Marco Antonio Valadares Oliveira. Aracaju, 2019.

Introduction: in October 2015, an international alert was issued for an outbreak of congenital microcephaly on Zika virus (ZIKV) infection, recently detected in Brazil, with the objective of reducing the prevalence of microcephaly at birth in the country. The absence of new cases of microcephaly in the affected regions, together with a clinical picture and common morphological alterations, led to the need to respond to a new clinical syndrome associated with a congenital infection that was not in agreement with the differential diagnosis of microcephaly. **Objectives:** to describe a congenital syndrome associated with a maternal infection by ZIKV and to evaluate the encephalic changes of the microcephalic population studied, as well as ophthalmologic alterations, echocardiographic findings and other malformations. **Patients and Methods:** descriptive cross-sectional observational study, with non-random and consecutive sample. It included 65 infants diagnosed with microcephaly and attended at the University Hospital of the Federal University of Sergipe. The data sheet of the microcephaly service was the source for the clinical information, as well as the neonatal period and gestation data. Transfontanel ultrasonography was performed in all patients in the sample. Ophthalmologic evaluation occurred in 62 children of the group, while 59 were submitted to echocardiography. Quantitative and categorical variables were expressed according to the best suitability. For the outcome-variables, the frequency estimation was carried out with its respective Confidence Interval to 95%, using the Bootstrap technique. **Results:** there was a predominance of full-term, female and vaginal delivery. There was also a predominance of adequacy of birth weight and a total absence of perinatal damage described. In less than half of the mothers there was a positive history of exanthema, fever and polyarthralgia; but there was a predominance of these reports in the first trimester of gestation. A significant majority (80.0%) was classified as severe microcephaly. Otorhinolaryngological changes in the posterior segment were predominant, with atrophy of the retinal pigment epithelium (24.2%) and chorioretinitis (22.6%). Alterations in the anterior segment were also described, as well as pathological strabismus and nystagmus. Bilateral cryptorchidism was reported in 28.6% of the boys' population. Orthopedic alterations were described in 27.7% of the patients, with emphasis on multiple arthrogyroses (6.2%). The most frequent echocardiographic findings were patent foramen ovale (42.4%) and patent ductus arteriosus (10.2%). Cerebral atrophy (75.4%), calcifications (73.8%), corpus callosum dysgenesis (70.8%) and ventricular dilatation (64.6%) and lysencephaly (61.5%). **Conclusions:** the ophthalmologic alterations described are more serious than those reported for other causes of congenital infection associated with microcephaly, especially for funduscopy alterations. It also awakens to other malformations not yet documented for congenital virus infection, such as echocardiographic findings and cryptorchidism. Orthopedic and encephalic alterations agree with recent literature reports on the subject.

Keywords: Microcephaly. Congenital infections. Congenital syndrome. Zika virus. Malformations.

LISTA DE TABELAS E FIGURAS

| | |
|---|----|
| Tabela 1 – Caracterização epidemiológica da amostra (variáveis categóricas) | 28 |
| Tabela 2 – Caracterização epidemiológica da amostra (variáveis não categóricas) | 30 |
| Tabela 3 – Alterações encefálicas em ultrassonografia transfontanela | 32 |
| Tabela 4 – Presença de alterações graves (PDVC ^a) conforme o grau de microcefalia | 33 |
| Tabela 5 – Avaliação oftalmológica | 34 |
| Tabela 6 – Achados oftalmológicos na amostra estudada | 34 |
| Tabela 7 – Achados ecocardiográficos na amostra estudada | 37 |
| Tabela 8 – Presença de FOP no grupo de prematuros e de nascidos a termo | 37 |
| Tabela 9 – Frequência das malformações ortopédicas | 38 |
| Tabela 10 – Frequência das malformações de outros sistemas | 39 |
| Figura 1 – Idade gestacional ao nascer | 31 |
| Figura 2 – Peso ao nascer | 31 |
| Figura 3 – Classificação do perímetro cefálico ao nascer | 31 |
| Figura 4 – Principais alterações encefálicas | 33 |
| Figura 5 – Frequência de achados oftalmológicos em segmento posterior | 35 |
| Figura 6 – Frequência de outros achados oftalmológicos | 36 |
| Figura 7 – Principais achados ecocardiográficos | 37 |

SUMÁRIO

| | |
|--|----|
| 1 INTRODUÇÃO | 10 |
| 2 REVISÃO DE LITERATURA..... | 12 |
| 2.1 O vírus Zika..... | 12 |
| 2.2 Contextualização epidemiológica..... | 14 |
| 2.3 Microcefalia por vírus Zika: situação atual no Brasil e em Sergipe..... | 16 |
| 2.4 Microcefalia e síndrome congênita pelo vírus Zika..... | 17 |
| 2.5 Alterações encefálicas associadas ao vírus Zika..... | 19 |
| 2.6 Alterações oftalmológicas associadas ao vírus Zika..... | 20 |
| 2.7 Alterações cardíacas associadas ao vírus Zika..... | 21 |
| 2.8 Outras malformações associadas ao vírus Zika..... | 22 |
| 3 OBJETIVOS..... | 24 |
| 3.1 Objetivo Geral..... | 24 |
| 3.2 Objetivos Específicos..... | 24 |
| 4 CASUÍSTICA E MÉTODOS..... | 25 |
| 4.1 Delineamento do Estudo..... | 25 |
| 4.2 População do Estudo..... | 25 |
| 4.3 Critérios de inclusão..... | 25 |
| 4.4 Critérios de exclusão..... | 25 |
| 4.5 Coleta dos dados..... | 26 |
| 4.6 Análise dos dados..... | 27 |
| 4.6.1 Análise dos dados para atender aos objetivos específicos 1, 2 e 3..... | 27 |
| 4.6.2 Análise dos dados para atender ao objetivo específico 4..... | 27 |
| 4.7 Aspectos éticos..... | 27 |

| | |
|--|----|
| 5 RESULTADOS..... | 28 |
| 5.1 Caracterização epidemiológica da população estudada..... | 28 |
| 5.2 Alterações encefálicas..... | 32 |
| 5.3 Alterações oftalmológicas..... | 34 |
| 5.4 Achados ecocardiográficos..... | 36 |
| 5.5 Outras alterações morfológicas..... | 38 |
| 6 DISCUSSÃO..... | 40 |
| 7 CONCLUSÕES..... | 47 |
| 8 PERSPECTIVAS..... | 48 |
| REFERÊNCIAS..... | 49 |
| ANEXO A – ORIENTAÇÕES AO ATENDIMENTO AOS RECÉM-NASCIDOS E LACTENTES COM MICROCEFALIA..... | 60 |
| ANEXO B – COMUNICADO À SOCIEDADE SOBRE O MUTIRÃO DE ATENDIMENTO ÀS CRIANÇAS COM SUSPEITA DE MICROCEFALIA NO ESTADO DE SERGIPE..... | 61 |
| ANEXO C – RELATÓRIO ASSISTENCIAL..... | 62 |
| ANEXO D – MONITORAMENTO DOS CASOS DE MICROCEFALIA NO BRASIL (INFORME EPIDEMIOLÓGICO 03/2015)..... | 64 |
| ANEXO E – NOTIFICAÇÃO DE OCORRÊNCIA DE MICROCEFALIA..... | 67 |
| APÊNDICE F – QUESTIONÁRIO DE INVESTIGAÇÃO DE CASOS SUSPEITOS DE MICROCEFALIA RELACIONADA A INFECÇÃO PELO VÍRUS ZIKA..... | 69 |
| APÊNDICE G – ARTIGO ACEITO PARA PUBLICAÇÃO..... | 79 |
| APÊNDICE H – ARTIGO SUBMETIDO..... | 87 |

1 INTRODUÇÃO

Em outubro de 2015 houve a emissão de um alerta internacional para um surto de microcefalia congênita presumidamente relacionada à infecção pelo vírus Zika (ZIKV), inicialmente detectado no nordeste do Brasil, extrapolando o coeficiente de prevalência de microcefalia ao nascer para 54,6 casos por 100 mil nascidos vivos no país (CABRAL et al., 2017), e atualmente abrangendo 27 países das Américas (PAHO/WHO, 2017). Durante o início do surto, para o seguimento dos casos e entendimento científico da nova síndrome congênita além dos distúrbios neurológicos primariamente descritos, métodos diagnósticos minimamente invasivos de triagem (p. ex. fundoscopia ocular, emissões otoacústicas, ecocardiografia) foram recomendados como busca ativa de anomalias oculares, auditivas, cardiovasculares e osteomusculares (BRASIL, 2016a).

O ZIKV é um flavivírus (família *Flaviviridae*) transmitido pelo *Aedes aegypti* e originalmente isolado de uma fêmea de macaco Rhesus febril na Floresta Zika, na Uganda, em 1947 (DICK et al., 1952; KARABATSOS, 1985). Relaciona-se estreitamente a outros flavivírus relevantes à saúde pública, como o vírus da dengue (DENV), da febre amarela (VFA) e o da febre do Nilo Ocidental (FAYE et al., 2008).

Casos de infecção pelo ZIKV foram comprovados pela primeira vez no Brasil no começo de 2015, na região nordeste; mais especificamente nos estados da Bahia (CAMPOS et al., 2015) e do Rio Grande do Norte (ZANLUCA et al., 2015), sendo o primeiro país de grande porte a vivenciar a rápida disseminação do vírus Zika. Casos autóctones de ZIKV já foram descritos em pelo menos 22 estados do Brasil e 35 países das Américas (PAHO/WHO, 2016).

A epidemia do ZIKV foi acompanhada pelo aumento dos casos de microcefalia no Brasil, chegando, em julho de 2016, a 1709 casos confirmados e 3182 ainda em investigação (BRASIL, 2016a). Do total de casos confirmados (1709), 267 tiveram confirmação por critério laboratorial específico para o ZIKV. No entanto, o Ministério da Saúde do Brasil considera que houve infecção pelo ZIKV na maior parte das mães que tiveram bebês com diagnóstico final de microcefalia. A comprovação da relação microcefalia-ZIKV esbarra na pouca disponibilidade de testes para o diagnóstico laboratorial da infecção por ZIKV na época da epidemia, assim como na fase de convalescência da doença (BRASIL, 2016^b). A dificuldade na confirmação ou exclusão da infecção ainda prejudica o entendimento da história natural da doença e da relação com a microcefalia

A microcefalia congênita pode cursar com diversas alterações, sendo as mais frequentes a deficiência intelectual, paralisia cerebral, epilepsia, além de distúrbio do comportamento, dificuldade de deglutição, anomalias dos sistemas auditivo e visual (ASHWAL et al., 2009).

Dentre os estados do nordeste brasileiro, para o estado de Sergipe a prevalência de microcefalia foi estimada em 24,1 casos por 10.000 nascidos vivos em 2015 (CABRAL et al., 2017). No serviço de Pediatria do Hospital Universitário da Universidade Federal de Sergipe, tal triagem foi adotada para investigação e seguimento dos casos locais.

Estudos de revisão sobre a síndrome congênita pelo ZIKV têm demonstrado que a síndrome não se restringe apenas às anormalidades estruturais do SNC, acometendo também o sistema sensitivo, com alterações oculares e auditivas; e o sistema motor, pelas múltiplas contraturas com distúrbios osteomusculares, denominadas genericamente de artropose (DEL CAMPO et al., 2017; HANZLIK; GIGANTE, 2017).

Não obstante o fato do achado clínico de microcefalia ou microcrania fazer parte de uma abertura de diagnósticos diferenciais com multifatorialidade de causas já bem estabelecidas, o envolvimento de um novo agente etiológico tornou-se um alerta a todos os profissionais que lidam com o atendimento à criança, assim como um grande desafio à classe científica. O alarmante número de casos novos de microcefalia a partir deste momento cronológico da epidemiologia nas regiões afetadas, associado a achados clínicos e alterações morfológicas em comum, despertou para a necessidade de avaliar de forma mais ampla essa nova síndrome clínica associada a uma infecção congênita que até então não fazia parte do rol de diagnósticos diferenciais da “microcefalia” enquanto termo nosológico.

2 REVISÃO DE LITERATURA

2.1 O VÍRUS ZIKA

O vírus Zika é um flavivírus (família *Flaviviridae*) transmitido por *Aedes aegypti* e que foi originalmente isolado de uma fêmea de macaco Rhesus febril na Floresta Zika (daí o nome do vírus), localizada próximo de Entebbe na Uganda, em 20 de abril de 1947 (DICK, 1952; KARABATSOS, 1985). Relaciona-se estreitamente a outros flavivírus de relevância à saúde pública, como dengue (DENV), febre amarela (VFA) e ao vírus de Nilo do Oeste (PIERSON et al., 2016; DIAMOND, 2016; FAYE et al., 2014).

O vírus é filogeneticamente e antigenicamente relacionado com o Spondweni vírus, possui um genoma de RNA de fita simples e polaridade positiva com 10.794 nucleotídeos de tamanho. O genoma contém uma região 5' e 3' não traduzida flanqueando uma região codificadora que sintetiza 3 proteínas estruturais (do capsídeo, pré- membrana/membrana e do envelope) e 7 proteínas não-estruturais (NS1, NS2A, NS2B, NS3, NS4A, NS4B e NS5) (KUNO et al., 2007).

A transmissão do ZIKV normalmente ocorre por meio dos vetores artrópodes da família Culicidae e do gênero *Aedes spp.* (principalmente *Ae. aegypti*) durante o repasto sanguíneo. ZIKV já foi isolado de *Ae. africanus*, *Ae. apicoargenteus*, *Ae. luteocephalus*, *Ae. vitattus*, *Ae. furcifer* e *Ae. aegypti*. Este último possui enorme incidência no Brasil devido aos fatores climáticos e condições de urbanização contributivas ao seu desenvolvimento (HAYES, 2009).

O ZIKV pode ser transmitido da mãe para o feto e já foi descrita também a transmissão sexual (OSTER et al., 2010; FOY, 2011; MUSSO et al., 2015; OLIVEIRA et al., 2016; VENTURI et al., 2016). Alguns autores sugerem que o ZIKV também pode potencialmente ser transmitido por acidente de laboratório, transfusão sanguínea e transplante (MUSSO et al., 2014), indicando que pode ser prudente considerar o rastreamento do ZIKV em doadores de sangue.

Outros fluidos corporais, como os fluidos nasais, conjuntivais e secreções vaginais ainda não foram confirmados como fontes transmissoras potenciais (DEL CAMPO et al., 2017; MARTINES et al., 2016; POSSAS et al., 2017).

As infecções pelo ZIKV geralmente são assintomáticas, mas quando sintomáticas, apresentam um quadro clínico que se assemelha ao da dengue, manifestando-se principalmente por exantema maculopapular, febre, artrite ou artralgia e conjuntivite. Outros sinais e sintomas como dor retro-orbital, mialgia, cefaleia, edema das extremidades e vômitos podem aparecer (OLSON et al., 1981; DUFFY et al., 2009; IOOS et al., 2014).

O exantema é uma erupção cutânea, composta por máculas ou pápulas, associado ou não com prurido, lesões bolhosas e crostas, acometendo uma região específica ou todo o corpo. O exantema pode estar relacionado a diversas condições, embora as causas infecciosas (vírus, bactérias, fungos e protozoários) sejam responsáveis por mais de 70% dos episódios e pode estar presente em várias doenças, entre elas sarampo, rubéola, parvovírus, dengue, febre chikungunya e febre pelo ZIKV (LOPES, 2014; IOOS, 2014).

Normalmente a infecção pelo vírus é autolimitada e não gera sequelas; no entanto o aparecimento de síndromes neurológicas e autoimunes já foram associadas à infecção por ZIKV. Entre as síndromes neurológicas estão a meningoencefalite, meningite, mielite e a síndrome de Guillain-Barré, sendo que a relação do ZIKV com essa última já foi observada e documentada na Polinésia Francesa e em países da América Central e do Sul, inclusive no Brasil (OEHLER et al., 2014; EUROPEAN CENTRE FOR DISEASE PREVENTION AND CONTROL, 2016; PAHO/WHO, 2016). Uma revisão sistemática já confirma a associação entre a ocorrência de Síndrome de Guillain-Barré à doença prévia por ZIKV como gatilho (KRAUER et al., 2017).

As características clínicas da infecção por dengue, chikungunya e Zika são bastante semelhantes, assim a intensidade de cada sinal e/ou sintoma pode ajudar a diferenciá-las. Devido à amplitude do diagnóstico diferencial, os dados epidemiológicos também favorecem o levantamento das hipóteses diagnósticas (SUMMERS et al., 2015). A dengue, pela abrangência no território nacional, é um dos principais diagnósticos diferenciais a ser realizado. As infecções por dengue geralmente apresentam quadros de febre, mialgias e cefaleia mais intensos que nas infecções por ZIKV e a dengue também pode ser associada a quadros hemorrágicos. Ao contrário da infecção por ZIKV, a infecção por dengue e chikungunya tipicamente não está associada à conjuntivite e edema de extremidades. Os quadros de exantema nas infecções por ZIKV normalmente são mais exacerbados. Além disso, as infecções por chikungunya normalmente se apresentam com dor nas articulações relativamente intensa (podem ser até incapacitantes) afetando as mãos, pés, joelhos e costas, ao contrário do observado na infecção por ZIKV. Hepatomegalia normalmente só é observada nas infecções por chikungunya (IOOS et al., 2014; GINIER et al., 2016). Outras doenças exantemáticas devem ser consideradas dependendo da clínica e da procedência geográfica do paciente.

Por ter sintomas clínicos semelhantes às outras viroses causadas por arbovírus, tais como a dengue e chikungunya, a infecção por ZIKV deve ter seu diagnóstico confirmado por métodos laboratoriais. Para realização do diagnóstico, devem-se considerar duas fases importantes na patologia do indivíduo infectado pelo ZIKV: a fase aguda e de convalescença. A fase aguda é o período que compreende do 1º ao 5º dia após o início da manifestação dos sintomas. A fase de convalescença é o período após a doença aguda propriamente dita e o estado de plena saúde, que compreende do sexto

dia em diante a partir da manifestação dos sintomas (PAHO/WHO, 2015).

Quando a infecção ocorre em gestantes, a sintomatologia é semelhante e o ZIKV pode ser transmitido em qualquer trimestre da gestação (DEL CAMPO et al., 2017). Estudos forneceram fortes evidências sobre o impacto da infecção perinatal por ZIKV, mostrando associação consistente com morte fetal, insuficiência placentária, restrição de crescimento fetal e lesão do sistema nervoso central (SNC) (POSSAS et al., 2017).

Atualmente, o diagnóstico de infecção pelo ZIKV identifica a presença do material genético do vírus na amostra do paciente (soro ou urina) através da reação em cadeia da polimerase (PCR) precedida de transcrição reversa (RT) em tempo real. Recentemente a Fiocruz desenvolveu um Kit para detecção simultânea de dengue, chikungunya e zika, permitindo assim agilizar o diagnóstico diferencial da infecção, pois antes o diagnóstico de cada vírus era feito separadamente (FIOCRUZ, 2016). No entanto, uma desvantagem de utilizar os testes que detectam o material genético do vírus é o fato de o vírus deixar de circular na corrente sanguínea muito rapidamente, a recomendação para retirada do sangue (soro) e análise laboratorial das amostras por RT-PCR é na fase aguda da doença. Por isso a importância da segunda maneira de diagnosticá-lo, através da detecção de anticorpos produzidos pelo organismo contra o vírus pelos métodos sorológicos. Todavia, até o momento os testes disponíveis no mercado apresentam reação cruzada com outros flavivírus, dificultando o diagnóstico sorológico preciso da infecção (PAHO/WHO, 2015).

2.2 CONTEXTUALIZAÇÃO EPIDEMIOLÓGICA

Apesar do relato de ocorrência em humanos desde 1952, os casos de febre por ZIKV eram bastante restritos à costa oeste e leste da África e poucos países da Ásia, a saber: Tailândia, Indonésia e Camboja. Por meio século, o vírus foi detectado esporadicamente em humanos da África e da Ásia, até que em 2007 foi descrito o primeiro surto de ZIKV na Ilha de Yap, na Oceania; com mais de 100 casos confirmados para uma população de pouco mais de 10 mil habitantes (DUFFY et al., 2009; IOOS et al., 2014).

Em 2013–2014, ocorreu a primeira grande epidemia de infecção pelo vírus, na Polinésia Francesa e este surto se espalhou por outras ilhas do pacífico. O conjunto de ilhas pertencente à França, que já convivia com epidemias corriqueiras de dengue, reportou cerca de 8510 casos suspeitos de infecção pelo ZIKV do começo da epidemia (outubro de 2013) até o mês de fevereiro de 2014 (EUROPEAN CENTRE FOR DISEASE PREVENTION AND CONTROL, 2014). Desses casos, setenta apresentaram complicações sérias, dos quais, quarenta foram diagnosticados com a Síndrome de Guillain-Barré. A epidemia da Polinésia Francesa foi crucial para a disseminação do ZIKV para

outras regiões, dentre elas: Nova Caledônia, Japão, Noruega, Ilha de Páscoa e Continente Americano (IOOS et al., 2014).

Em fevereiro de 2014 as autoridades chilenas relataram o primeiro caso de infecção pelo ZIKV no país, em uma criança da Ilha de Páscoa (CHILE, 2014). No Brasil, o primeiro caso autóctone de doença pelo ZIKV foi relatado em abril de 2015, com crescente número de casos atingindo o país, especialmente no Nordeste (CERBINO-NETO et al., 2016; MARTINES et al., 2016; POSSAS et al., 2017; VENTURA et al., 2016). Em maio de 2015, o Ministério da Saúde confirmou a circulação do vírus na região nordeste do Brasil (BRASIL, 2015a). O vírus foi identificado por meio de técnica de RT-PCR em tempo real em sete de 24 amostras testadas, provenientes da região de Camaçari, Bahia (CAMPOS et al., 2015) e em oito de 21 amostras, provenientes de estado do Rio Grande do Norte (ZANLUCA et al., 2015). Ainda no início de 2015, o estado de São Paulo notificou a detecção de um caso confirmado na região de Sumaré realizado pelo Instituto Adolfo Lutz. A esta época, os casos foram ratificados e outros estados também identificaram a circulação de casos suspeitos de febre do ZIKV. A partir daí casos suspeitos foram confirmados em pelo menos 22 estados do Brasil (BRASIL, 2016a; PAHO/WHO, 2016).

Algumas hipóteses tentam explicar como o ZIKV foi introduzido no território brasileiro. Inicialmente, a ideia mais aceita relata que a introdução ocorreu durante a Copa do Mundo FIFA de 2014. Todavia, estudos filogenéticos mostraram que as cepas mais próximas daquela isolada no Brasil eram provenientes de pacientes da Polinésia Francesa e das ilhas do pacífico, pertencentes à linhagem asiática. No entanto, os países do pacífico nos quais o vírus é endêmico não competiram. Assim outra hipótese levantada é que a introdução do vírus aconteceu durante o Campeonato Mundial de Canoagem realizado em 2014 no Rio de Janeiro. Neste campeonato equipes de quatro países do Pacífico onde o vírus é endêmico participaram (MUSSO, 2015). No entanto, resultados da análise filogenética e do relógio molecular de cepas de ZIKV mostram uma introdução única de ZIKA para as Américas, que se estima ter ocorrido entre maio e dezembro de 2013, portanto, antes da ocorrência destes eventos. A data estimada de origem coincide com um aumento no número de passageiros aéreos de áreas endêmicas para ZIKV para o Brasil, bem como com surtos notificados nas ilhas do Pacífico. Diante do exposto, acreditou-se que o aumento da mobilidade humana fornecerá hipóteses mais úteis para introdução do vírus, do que hipóteses focadas em eventos específicos (FARIA, 2016).

As ações da vigilância epidemiológica foram fundamentais para o monitoramento da evolução da epidemia do vírus Zika no Brasil, bem como para a melhor compreensão das manifestações da doença e suas potenciais consequências, tanto em gestantes e seus bebês como em adultos. O Brasil foi o primeiro país de grande porte a vivenciar a rápida disseminação do vírus Zika, o que fez com que suas autoridades sanitárias fossem pioneiras em comunicar a situação de emergência sanitária à

Organização Mundial da Saúde (OMS) e a confirmar o envolvimento deste vírus na causalidade da microcefalia (HENRIQUE et al., 2016).

Desde a confirmação da transmissão autóctone do ZIKV no Brasil, registrada em abril de 2015, até 9 de julho de 2016 (semana epidemiológica 27), haviam sido registrados 174.003 casos prováveis de febre pelo vírus, distribuídos em 2.251 municípios brasileiros. O número de gestantes acometidas também é expressivo. Foram notificados 14.739 casos prováveis de infecção pelo vírus em gestantes, dos quais 6.903 confirmados por critério clínico-epidemiológico ou laboratorial (BRASIL, 2016a).

Cabe destacar que a febre pelo ZIKV passou a ser doença de notificação compulsória a partir da publicação da Portaria nº 204, de 17 de fevereiro de 2016, do Ministério da Saúde. A atualização da Lista Nacional de Notificação Compulsória de doenças, agravos e eventos de saúde pública incluiu as classificações “Doença aguda pelo vírus Zika”, “Doença aguda pelo vírus Zika em gestante” e “Óbito com suspeita de doença pelo vírus Zika”, de modo a fortalecer a vigilância epidemiológica dos agravos relacionados à epidemia do vírus Zika no Brasil (BRASIL, 2016b).

2.3 MICROCEFALIA POR VÍRUS ZIKA: SITUAÇÃO ATUAL NO BRASIL E EM SERGIPE

Entre novembro de 2015 a novembro de 2017, houve notificação através da Secretaria de Vigilância em Saúde do Ministério da Saúde (SVS/MS) de 14.916 casos suspeitos de lactentes e crianças com alterações no crescimento e desenvolvimento possivelmente relacionadas à infecção pelo vírus Zika e outras etiologias infecciosas. Deste total, 3.014 (20,2%) foram confirmados e 287 (1,9%) foram classificados como prováveis. A maioria dos casos notificados concentra-se na região Nordeste do país (61,0%), sendo Pernambuco o estado brasileiro com o maior número de casos notificados (17,0%) e o serviço de atenção especializada é, em 1.669 dos casos (63,8%), a assistência oferecida mais frequente (BRASIL, 2017).

Em Sergipe, segundo levantamento conjunto entre a SVS/MS, a Secretaria Estadual da Saúde do estado de Sergipe e a Secretaria Municipal da Saúde de Aracaju, foram notificados, entre setembro a novembro de 2015, 95 casos suspeitos, com 3 óbitos registrados e 83 casos confirmados, presentes em 26 dos 75 municípios que compõem o estado. Nesse mesmo estudo, a prevalência de microcefalia no estado de Sergipe foi estimada em 24,1 casos para cada 10.000 nascidos vivos (CABRAL et al., 2017). Segundo o Boletim Epidemiológico da SVS/MS, totalizou em Sergipe, 313 casos suspeitos em todo o estado, com 131 casos confirmados até novembro de 2017 (BRASIL, 2017).

À época do início da epidemia no Brasil, o Ministério da Saúde lançou os protocolos de vigilância e de atenção à saúde e resposta à ocorrência de microcefalia relacionada à infecção pelo

ZIKV além do protocolo de estimulação precoce de crianças com microcefalia (BRASIL, 2017); mas a vigilância e a atenção adequada às crianças com microcefalia devem continuar sendo priorizadas. Naquele importante momento epidemiológico, o Governo Federal divulgou as estratégias para o enfrentamento à microcefalia, divididos em três eixos: (1) combate ao mosquito; (2) atendimento às pessoas; e (3) desenvolvimento tecnológico, educação e pesquisa (BRASIL, 2016). Para a execução das ações, foi instalada a Sala Nacional de Coordenação e Controle para o Enfrentamento à Microcefalia. Paralelo a isso, também anunciou que as mães de crianças diagnosticadas com microcefalia com renda familiar *per capita* inferior a R\$ 220,00 poderiam se inscrever para receber o Benefício de Prestação Continuada (BPC), com o valor de um salário mínimo (PORTAL BRASIL, 2016).

A grave epidemia da microcefalia chamou a atenção para a necessidade urgente de grandes investimentos voltados à melhoria das condições de vida das populações urbanas no Brasil. Os esgotos a céu aberto, onde também se encontra lixo depositado, são outra fonte inesgotável de criadouros para o *Aedes aegypti* - além de outros vetores - e precisam ser combatidos. Há que se destacar que condições favoráveis de acesso à água e ao saneamento são fundamentais para a prevenção das arboviroses e estão associadas a maior expectativa de vida e menor mortalidade, tendo, ademais, impactos positivos sobre a mortalidade infantil, na infância e materna (MUJICA et al, 2015).

2.4 MICROCEFALIA E SÍNDROME CONGÊNITA PELO VÍRUS ZIKA

A Organização Mundial da Saúde (OMS) atualmente define microcefalia como um perímetro cefálico (PC) igual ou inferior a 31,9 cm para meninos e igual ou inferior a 31,5 cm para meninas nascidos a termo (CAMPOS et al., 2015). Contudo, tendo em vista o amplo delta cronológico do que consideramos “termo” (5 semanas na definição aceita no Brasil), torna-se mais adequado que o ajuste seja feito pela idade gestacional, utilizando a curva de Fenton para o sexo correspondente.

Microcefalia congênita é definida pela medição do perímetro cefálico correspondente a um valor menor do que 2 DP (desvios-padrão) abaixo da média, segundo sexo e idade gestacional ao nascimento (BRASIL, 2015). Dentre as etiologias não genéticas responsáveis pelo desenvolvimento cranioencefálico intrauterino anormal, as infecções congênitas são causas reconhecidamente importantes. Estas são denominadas mnemonicamente como infecções TORCH _ Toxoplasmose, Outras infecções (Sífilis, Varicela Zoster, Parvovírus B-19), Rubéola, Citomegalovírus e vírus Herpes. Além da microcefalia, o quadro clínico que compõe a síndrome congênita infecciosa pode incluir hepatoesplenomegalia, erupções cutâneas, coriorretinite e calcificações intracranianas (HANZLIK; GIGANTE, 2017).

Microcefalia não é uma doença em si, mas um sinal de destruição ou déficit do crescimento cerebral, podendo ser classificada como primária (de origem genética, cromossômica ou ambiental, incluindo infecções) ou secundária, quando resultante de evento danoso que atingiu o cérebro em crescimento, no fim da gestação ou no período peri e pós-natal. As sequelas da microcefalia vão depender de sua etiologia e da idade em que ocorreu o evento, sendo que, quanto mais precoce a afecção, mais graves serão as anomalias do sistema nervoso central (SNC) (HARRIS, 2015). No caso da síndrome da Zika congênita, parecem ocorrer alterações cerebrais também nos segundo e terceiro trimestres da gestação (WOODS, 2013; BRASIL et al, 2016). A microcefalia congênita pode cursar diversas alterações, sendo as mais frequentes a deficiência intelectual, paralisia cerebral, epilepsia, dificuldade de deglutição, anomalias dos sistemas visual e auditivo, além de distúrbio do comportamento (TDAH e autismo) (ASHWAL et al., 2009).

A Organização Mundial de Saúde (OMS) lançou um alerta e decretou estado de emergência internacional em função do aumento de incidência de microcefalia em zonas endêmicas com proliferação do ZIKV (GULLAND, 2016).

Uma possível relação entre a infecção intrauterina pelo ZIKV e microcefalia precoce foi inicialmente proposta, baseada na observação de médicos do Nordeste do Brasil, que detectaram um súbito aumento na incidência de nascimentos de crianças microcefálicas, após a identificação da entrada do vírus no Brasil. Entretanto, essa relação de causa e efeito foi inicialmente questionada (SCHULER-FACCINI et al., 2016).

O fato é que a entrada do ZIKV no sistema nervoso central (SNC), transpondo a proteção da barreira hematoencefálica, já foi previamente demonstrada em experimentos com animais (DICK, 1958; BELL, 1971).

A recente descoberta de outras formas de transmissão do vírus, além da picada do inseto contaminado, através de contato sexual ou por secreções (saliva; urina), assim como a ausência de vacinas ou tratamento específico alarmaram a população e a comunidade científica. Adicionalmente, a falta de marcadores biológicos de maior duração, que possibilitassem a confirmação diagnóstica, elevaram de forma geométrica o número de casos suspeitos e conseqüentemente o registro de casos falso-positivos (MUSSO D, 2015; BESNARD M, 2014).

É fato que o ZIKV consegue vencer a barreira placentária e atingir o líquido amniótico e os tecidos fetais (BESNARD M, 2015). Apesar do grande número de notificações de casos suspeitos de microcefalia, muitos casos foram descartados. Do ponto de vista etiológico, os casos com confirmação laboratorial foram poucos em relação ao alto número de notificações.

A disponibilidade de testes para o diagnóstico laboratorial da infecção por Zika, tanto na fase aguda quanto posteriormente a essa, ainda é muito restrita. A dificuldade na confirmação ou exclusão da infecção ainda prejudica o entendimento da história natural da doença e da relação com a

microcefalia e também com a síndrome de Guillain-Barré (BOGOCH et al., 2016; SCHULER-FACCINI et al., 2016). Em virtude da grande preocupação mundial em relação ao potencial teratogênico da infecção por ZIKV, ocorreu um esforço continuado para desenvolvimento de testes com custo acessível e com maior acurácia, como sorologias com menor risco de reação cruzada (LUCEY, 2016).

O aumento das infecções maternas por ZIKV no Brasil em 2015 tornou-se a principal hipótese para o aumento no número de casos de microcefalia e/ou malformações do sistema nervoso central (HANZLIK; GIGANTE, 2017; POSSAS et al., 2017; VENTURA et al., 2016). Estudos laboratoriais comprovaram a nova etiologia infecciosa para microcefalia ao evidenciar que o vírus atravessa a placenta e consegue se replicar em células cerebrais humanas (KRAUER et al., 2017).

2.5 ALTERAÇÕES ENCEFÁLICAS ASSOCIADAS AO VÍRUS ZIKA

Revisão sistemática publicada comprova a influência teratogênica da infecção por vírus Zika na neurogênese embriológica, que resulta em diversas anomalias cranioencefálicas ao nascimento (KRAUER et al., 2017). Já estão descritas na literatura como anormalidades do SNC (diagnosticadas por exames de neuroimagem) relacionadas à infecção congênita por ZIKV: calcificações intracranianas; atrofia cerebral; formação cortical anormal (isto é, polimicrogiria, lisencefalia, heterotopia de substância cinzenta); anormalidades de corpo caloso; anormalidades cerebelares; ventriculomegalia, hidrocefalia; defeitos do tubo neural (por exemplo, encefalocele, espinha bífida) (DEL CAMPO et al., 2017; HONEIN et al., 2017).

Nas microcefalias congênitas adquiridas os fatores agressivos atuam durante o desenvolvimento do cérebro intraútero e incluem as infecções maternas (toxoplasmose, citomegalovírus, herpes vírus, sífilis, rubéola, HIV e agora a possível associação com o ZikaV), a exposição a drogas/substâncias tóxicas (destaca-se o consumo materno de bebidas alcoólicas, síndrome alcoólica fetal), irradiação, fatores disruptivos que interrompem o desenvolvimento cerebral normal (por ex., hemorragia, isquemia, síndrome hipóxico-isquêmica, trauma crânio-encefálico) e carência nutricional (desnutrição materna, insuficiência placentária, hipotireoidismo ou deficiência de folato na mãe) (ASHWAL et al., 2009; VICTORA et al., 2016).

Conforme as diretrizes da Academia Americana de Neurologia sobre microcefalia, os estudos de neuroimagem são úteis na identificação de lesões estruturais na avaliação da criança com microcefalia, auxiliam na investigação de etiologias genéticas, adquiridas ou ambientais (ASHWAL et al., 2009).

2.6 ALTERAÇÕES OFTALMOLÓGICAS ASSOCIADAS AO VÍRUS ZIKA

Antes da epidemia do ZIKV, a microcefalia já havia sido relacionada a alterações oftalmológicas, tais como: atrofia retiniana, atrofia óptica e displasia retiniana (AGGARWAL, 2013); retinopatia pigmentar e coriorretinopatia lacunar difusa (ATCHANEEYASAKUL et al., 1998); hipoplasia óptica (PASTORA et al., 2012); coloboma de nervo óptico (AGGARWAL, 2013; CANTÚ et al., 1977); nistagmo, catarata e microftalmia (AGGARWAL, 2013; CANTÚ et al., 1977; PASTORA et al., 2012); microcórnea e atenuação vascular (CANTÚ et al., 1977).

Em janeiro de 2016, foram publicadas, em Pernambuco, os primeiros achados de alterações oftalmológicas em lactentes com microcefalia associada ao ZIKV. Os achados iniciais incluíram alterações maculares (depósito pigmentar grosseiro e/ou atrofia coriorretiniana) e alterações do nervo óptico (hipoplasia do disco com sinal do duplo anel, palidez e/ou aumento da escavação papilar) (VENTURA et al., 2016). Posteriormente, em fevereiro de 2016, o mesmo grupo de pesquisa publicou novos achados em outros lactentes, e relatou novas alterações oculares: coloboma de íris; luxação de cristalino.

Outros estudos também já descreveram como alterações oculares a microftalmia, a anoftalmia, o coloboma, a catarata congênita e calcificações intraoculares (HONEIN et al., 2017).

Em maio 2016, pesquisadores relataram achados oculares em crianças com microcefalia em Salvador – Bahia, e destacaram que 70% dos lactentes portadores dessas alterações, as tinham em ambos os olhos. Relacionaram a maior incidência de alterações em filhos de mães com sintomas de infecção pelo Zikav no primeiro trimestre da gestação. Tais achados foram: atrofia do epitélio pigmentar da retina, principalmente em região macular, atrofia do nervo óptico e coloboma de íris (FREITAS et al., 2016).

Em agosto de 2016, alterações oftalmológicas em 3 crianças com microcefalia, também no Estado de Pernambuco, e chegou aos seguintes achados: todas as três crianças tinham alteração pigmentar da retina, sendo que em 3 deles, tinham associação com tortuosidades vasculares, com um caso de hemorragia retiniana (MIRANDA et al., 2016).

Esses estudos respeitaram o estabelecimento de microcefalia (circunferência cefálica dois DP abaixo da média para idade e sexo) como critério de inclusão para o rastreamento de bebês para infecção congênita pelo ZIKV. Por isso, a presença ou ausência de microcefalia foi utilizada como medida para triagem, e apenas os casos que preencheram esse critério foram classificados como casos presumidos de infecção congênita pelo vírus e posteriormente investigados.

2.7 ALTERAÇÕES CARDÍACAS ASSOCIADAS AO VÍRUS ZIKA

Durante a vida intrauterina, a anátomo-fisiologia do coração e da circulação fetal apresenta mecanismos peculiares de adaptação para o suprimento sanguíneo sistêmico efetivo. Como a função pulmonar de troca gasosa é realizada completamente pela placenta materna, boa parte do fluxo sanguíneo pulmonar consegue ser desviado através do forame oval e do ducto arterial, devido à elevada resistência capilar pulmonar, concentrando o transporte do oxigênio para o cérebro e o coração (MORTON; BRODSKY, 2016; SUN; HOMMA, 2016). Ao nascimento, com a aeração dos pulmões e o clampeamento do cordão umbilical, cai a resistência vascular pulmonar, para que o fluxo sanguíneo pulmonar agora se torne o responsável pelas trocas gasosas, aumentando simultaneamente a pressão intracardíaca nas câmaras esquerdas, influenciando no fechamento funcional do forame oval e do canal arterial, setorizando o fluxo sistêmico e pulmonar para as câmaras cardíacas esquerda e direita, respectivamente (HOOPER et al., 2015).

Dentre os mecanismos adaptativos da circulação fetal, pode ocorrer persistência do forame oval após o nascimento, quando há fusão incompleta dos septos primum e secundum (após alterações pressóricas já descritas), estruturas embriológicas responsáveis pela septação interatrial normal (KLEBER et al., 2017; SEILER, 2015). O FOP tem prevalência de 25% na população geral e a maioria dos portadores é assintomática. Quando sintomático, a manifestação clínica mais comum é o acidente vascular encefálico criptogênico por embolia paradoxal (KLEBER et al., 2017; SUN; HOMMA, 2016). Também é bem descrita a relação de FOP com migrânea, síndrome platipneia-ortodéoxia, doença de descompressão e embolia aérea em mergulhadores, edema pulmonar relacionado a altas altitudes, e apneia obstrutiva do sono (SEILER, 2015).

A presença de alterações cardíacas como componente da síndrome congênita causada pelo vírus Zika ainda não é conhecida. Estudos de relato de caso ou série de casos com enfoque na avaliação clínica, imaginológica e/ou anátomo-patológica *post mortem* ainda não detectaram acometimento cardíaco pelo vírus nessa população (CULJAT et al., 2016; MARTINES et al., 2016; SOUSA et al., 2017).

Até o presente momento, apenas um estudo específico descreveu os primeiros achados à avaliação clínica e ecocardiográfica dentro da população microcefálica por ZIKV. A alteração mais frequente encontrada na amostra desse estudo foi o defeito do septo ventricular, em nove pacientes, sendo apenas um deles sintomático. O forame oval patente (FOP) foi encontrado em cinco pacientes. Não foram encontradas anomalias nas coronárias, nas valvas cardíacas ou na função sistólica (DI CAVALCANTI et al., 2017).

2.8 OUTRAS MALFORMAÇÕES ASSOCIADAS AO VÍRUS ZIKA

Segundo a Organização Pan-Americana de Saúde (OPAS), a definição para o termo Malformação Congênita (MC), compreende qualquer defeito na constituição de algum órgão ou conjunto de órgãos, presente ao nascimento ou não, que determine uma anomalia morfológica estrutural ou funcional, causado por fatores genéticos, ambientais ou mistos (FONTOURA; CARDOSO, 2014).

As malformações congênitas têm assumido um papel importante, desde que as mortes infantis por doenças infecciosas, parasitárias e respiratórias vêm diminuindo. (RODRIGUES et al., 2014). Dos nascidos vivos no mundo, cerca de 2 a 5% apresentam algum tipo de malformação detectada ao nascimento, determinada total ou parcialmente por fatores genéticos. Nos Estados Unidos, mais da metade das mortes infantis no ano de 2002 foram atribuídas a cinco principais causas, sendo as malformações congênitas responsáveis por 20% dos casos (REIS et al., 2011). No Brasil, pesquisas realizadas pelo programa de monitoramento para esses nascimentos, o Estudo Colaborativo Latino Americano de Malformações Congênitas, evidenciaram taxa de 2,24% a 5% no nascimento de malformados, porém, em 2010, a prevalência de anomalias foi de 0,8% no país, representando, em média, dois mil nascimentos (FONTOURA; CARDOSO, 2014).

As causas estão ligadas a eventos que precedem o nascimento, podendo ser herdadas ou adquiridas. Os principais fatores etiológicos são representados pelas condições hereditárias (genéticas), exposição a substâncias (medicamentos, álcool e drogas ilícitas), infecções (citomegalovírus, rubéola e toxoplasmose) e radiações, sendo na maioria das vezes por razões desconhecidas (MELO et al., 2016).

A microcefalia é uma anormalidade no nascimento que, antes epidemia pelo Zika vírus, era pouco relatada. É um sinal clínico que pode refletir anormalidades no desenvolvimento do cérebro. (HAUG *et al.*, 2016). Pode ser entendida como qualquer alteração que atrapalhe o crescimento precoce do cérebro, podendo ser causada por variações genéticas, compostos teratogênicos e outras infecções congênitas, como toxoplasmose, citomegalovírus e rubéola (ALCANTARA; O'DRISCOLL, 2014).

Como achado clínico pós-natal, a microcefalia foi o primeiro a ser relatado no início da epidemia pelo Zika vírus. Todavia, evidências mostraram que a síndrome da infecção congênita pelo Zika vírus pode causar outras manifestações clínicas além da microcefalia (DRIGGERS et al., 2016).

A artrogripose não é um diagnóstico específico, mas é a caracterização clínica da presença de múltiplas contraturas articulares ao nascimento em segmentos corpóreos. Dentre as diversas possíveis causas, os distúrbios neurológicos são a principal hipótese para o seu surgimento, devido à redução da ativação dos neurônios motores da via piramidal da medula espinhal, ou pelo efeito direto

sobre neurônios motores da medula espinhal, contribuindo para hipomotilidade fetal (KALAMPOKAS et al., 2012). Em uma série de sete casos de microcefálicos por ZIKV de Pernambuco, notou-se a presença de deformidades em ambos os membros, sendo mais graves nos membros inferiores, tendo como achados mais frequentes: o deslocamento de quadril (100%), o pé torto congênito (86%) e a contração da flexão do joelho (71%). Não foram encontradas deformidades em coluna vertebral ou articulações à investigação imaginológica, mas o estudo eletromiográfico evidenciou sinais moderados de remodelação das unidades motoras e um padrão de recrutamento reduzido, podendo corroborar com a contribuição da malformação neuronal como causa das alterações osteomusculares (VAN DER LINDEN et al., 2016).

3 OBJETIVOS

3.1 Objetivo geral

Descrever a síndrome congênita associada à presumida infecção materna pelo vírus Zika na população de microcefálicos estudada.

3.2 Objetivos específicos

3.2.1 Avaliar as alterações encefálicas.

3.2.2 Avaliar as alterações oftalmológicas.

3.2.3 Avaliar as alterações cardiovasculares.

3.2.4 Avaliar outras alterações morfológicas.

4 CASUÍSTICA E MÉTODOS

4.1 Delineamento do estudo

Observacional transversal descritivo.

4.2 População do estudo

Lactentes do ambulatório de microcefalia do Hospital Universitário da Universidade Federal de Sergipe.

4.3 Critérios de inclusão

Lactentes nascidos entre agosto de 2015 e julho de 2016, com diagnóstico de microcefalia; considerando o perímetro cefálico ao nascimento menor que 2 DP negativos para sexo e idade gestacional ao nascimento, de acordo com a curva de Fenton. A amostra foi selecionada de forma não aleatória e consecutiva, no período de dezembro de 2015 a agosto de 2016.

4.4 Critérios de exclusão

Lactentes que apresentassem perímetro cefálico normal já na primeira consulta do ambulatório e que não apresentassem qualquer alteração à ultrassonografia transfontanelar realizada após essa primeira consulta.

História de sofrimento hipóxico-isquêmico no período perinatal.

Presença de quaisquer sorologias positivas para TORCH ou Parvovírus B19.

4.5 Coleta dos dados

No dia 17 de dezembro de 2015, considerando o número alarmante de novos casos de microcefalia, o Hospital Universitário de Sergipe realizou um grande mutirão de atendimento às crianças com suspeita de microcefalia. Durante quase 12 horas de atendimento interdisciplinar, 54 crianças foram avaliadas inicialmente, com marcação do seguimento clínico. As convocações foram feitas pela Secretaria de Estado da Saúde de Sergipe e por meio da mídia, com o serviço estando aberto a todos os casos suspeitos no estado (anexos A, B e C). O informe epidemiológico 03/2015 (semana epidemiológica 48) do Ministério da Saúde, através do Informe COES (Centro de Operações de Emergências em Saúde Pública sobre Microcefalias), exposto no anexo D, foi o guia para as tomadas de decisão frente à assistência aos novos casos naquele momento. A Notificação de Ocorrência de Microcefalia (anexo E), assim como a ficha de atendimento ao caso suspeito (anexo F), ambas do Ministério da Saúde do Brasil, foram sistematicamente preenchidas em todos os atendimentos. A ficha de atendimento do serviço de microcefalia do HU-UFS (anexo A) e o prontuário médico foram as fontes para a coleta dos dados.

A ultrassonografia transfontanela foi realizada com transdutor linear de 12 MHz e convexo de 8 MHz. O estudo foi realizado através da fontanela anterior e complementado através da escama temporal (naqueles cuja fontanela anterior estivesse muito estreita).

A avaliação oftalmológica das crianças foi realizada por apenas um médico especialista. Procedimentos utilizados: midríase medicamentosa com tropicamida 1%; refração óptica com a utilização de caixa de prova (Luxvision[®]) ou régua de esquiascopia (Luneau[®]) e retinoscópio (Welch Allyn[®]); biomicroscopia de segmento anterior em lâmpada de fenda tipo Haag-Streit[®]; determinação do diâmetro horizontal da córnea com régua milimetrada; medida da pressão intraocular com o tonômetro de aplanção portátil, modelo Perkins[®]); oftalmoscopia binocular indireta, modelo OBI-LED (Eyeteq[®]).

Os achados ecocardiográficos considerados foram os constantes nos laudos de ecocardiografia bidimensional transtorácica com Doppler, realizados por um único cardiologista pediátrico assistente. Todos os exames foram realizados em aparelho TOSHIBA[®] *Diagnostic Ultrasound System Nemio XG SSA-580A*[®], com a criança acordada e na companhia do responsável legal. A captura das imagens foi feita através da sequência das janelas acústicas subcostal, paraesternal eixo longo, paraesternal eixo curto, apical, longitudinal e supraesternal, para a avaliação de possíveis alterações morfofuncionais das câmaras cardíacas e grandes vasos mediastinais.

4.6 Análise dos dados

As variáveis quantitativas foram sumarizadas por meio de média e desvio-padrão, atendendo ao pressuposto de normalidade. Para as demais variáveis quantitativas que não atenderam a tal pressuposto, foram utilizados: mediana, quartil 1º e quartil 3º. As variáveis categóricas/qualitativas foram expressas por meio de frequências simples e porcentagens.

4.6.1 Análise dos dados para atender aos objetivos específicos 1,2 e 3

Para as variáveis-desfecho, realizou-se a estimativa de frequência com seu respectivo Intervalo de Confiança para 95% (IC 95%), utilizando-se da técnica de *Bootstrap*. Tal técnica consiste numa simulação de n amostras com repetição, seguida de estimativas da frequência em cada amostra. Nesse caso, foi empregado um $n = 5000$ e n amostras de tamanho igual a 65 (para as alterações encefálicas), 62 (para as alterações oftalmológicas) ou 59 (para os achados ecocardiográficos), com reposição. Adotou-se para a estimativa do IC 95% e um nível de significância de $p < 0,05$. Para os cálculos, foi utilizado o *software BioEstat*® versão 5.3, Instituto Mamirauá, ano 2007, de acesso livre para estudantes de graduação e pós-graduação.

4.6.2 Análise dos dados para atender ao objetivo específico 4

As malformações descritas, ortopédicas e outras, foram expressas por meio de frequências simples e porcentagens.

4.7 Aspectos éticos

O projeto de pesquisa foi aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa do Hospital Universitário da Universidade Federal de Sergipe, dentro do CAAE 54835916.2.0000.5546. Dispensou-se a assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido por se tratar de pesquisa com dados secundários.

5 RESULTADOS

5.1 Caracterização epidemiológica da população estudada

Na tabela 1 observa-se a caracterização, nas variáveis categóricas, do grupo das 65 crianças avaliadas. Há um predomínio de nascidos a termo, do sexo feminino e do parto vaginal.

Tabela 1. Caracterização epidemiológica (variáveis categóricas) da amostra de lactentes microcefálicos acompanhados no Hospital Universitário da Universidade Federal de Sergipe

| | Frequência absoluta (n) | Frequência relativa (%) |
|--|----------------------------|----------------------------|
| Nascidos a termo | 56 | 86,2 |
| Sexo feminino | 37 | 56,9 |
| Parto vaginal | 44 | 67,7 |
| Ausência de injúria perinatal | 65 | 100,0 |
| Adequação do peso à IG | 44 | 67,7 |
| Ausência de outras malformações ^a | 59 | 90,8 |
| Ausência de outros achados clínicos ^b | 62 | 95,4 |
| Ausência de consanguinidade entre os pais | 63 | 96,9 |
| Sem uso de medicamentos na gestação ^c | 63 | 96,9 |
| Sem doença exantemática na gestação | 37 | 56,9 |
| Sem febre na gestação | 50 | 76,9 |
| Sem poliartralgia na gestação | 50 | 76,9 |

a: diagnosticadas na primeira consulta de puericultura do bebê no serviço.

b: icterícia, anemia, esplenomegalia, alterações ósseas, choro ao manuseio, hidropsia, rinite mucosanguinolenta, hepatomegalia, lesões cutâneas, pseudoparalisia, petéquias, plaquetopenia ou convulsões na primeira consulta.

c: qualquer medicação na gestação, a exceção de ferro, ácido fólico ou outro suplemento mineral ou vitamínico.

O relato de dano perinatal (isquêmico, hemorrágico, traumático ou outro) não foi documentado em nenhum dos pacientes. O Apgar de primeiro minuto teve mediana de 9 (primeiro quartil de 8; terceiro quartil de 9). O Apgar de quinto minuto teve mediana de 10 (primeiro quartil de 9; terceiro quartil de 10). Apenas um paciente da amostra apresentou Apgar menor que 7 no primeiro minuto; mas nenhum no quinto minuto. Houve um predomínio de AIG (adequado para a idade gestacional) em relação a PIG (pequeno para a idade gestacional), com apenas um caso de GIG (grande para a idade gestacional).

Outras malformações descritas na primeira consulta pediátrica estiveram presentes em menos de 10% dos pacientes, sendo a atrogripose a mais frequente delas (descrita em 3 pacientes). Achados clínicos outros, também na primeira consulta, estiveram presentes em três pacientes, sendo a icterícia a descrição em todos estes.

Não houve nenhum registro de parto fórceps. Relato de consanguinidade entre os pais ocorreu em dois pacientes. Uso de pesticidas, agrotóxicos ou outros produtos químicos foi negado por todas as mães; assim como a exposição a radiação diagnóstica durante a gestação. Apenas duas mães admitiram o uso de medicação na gestação (a exceção de suplemento vitamínico e/ou mineral), ambas fazendo uso de antibiótico (cefalosporina de primeira geração) para tratamento de ITU no terceiro trimestre.

Por meio de interrogatório sistemático direcionado, foi identificado passado de exantema em 28 pacientes (sendo que 53,6% destes no primeiro trimestre), febre em 15 (sendo 40,0% no primeiro trimestre) e poliartralgia em 15 (sendo 40,0% no primeiro trimestre) na gestação. Apenas oito (12,3%) pacientes apresentaram simultaneamente esses dados clínicos, sendo duas no primeiro trimestre, quatro no segundo e duas no terceiro trimestre de gestação.

Na amostra, foram identificadas crianças procedentes de 29 municípios do Estado de Sergipe, um paciente de um município do Estado da Bahia e um outro de uma família circense, sem moradia fixa; sendo então a amostra constituída quase que exclusivamente por pacientes do interior do estado de Sergipe. Isto ocorreu devido à divisão de responsabilidades pactuada, à época do início da epidemia de microcefalia no estado, na qual os três gestores da saúde pública envolvidos (municipal, estadual e federal) estabeleceram regras para direcionamento dos casos suspeitos de microcefalia no estado. Desta forma, o Hospital Universitário da Universidade Federal de Sergipe atendeu aos lactentes moradores do interior do estado e que não tivessem nascido na Maternidade Nossa Senhora de Lourdes (MNSL). O CEMCA (Centro de Especialidades Médicas da Criança e do Adolescente) e o serviço de *follow up* pós-natal da MSNL, ambos localizados na cidade de Aracaju, foram os outros dois centros de referência à época.

A tabela 2 elenca a caracterização, nas variáveis não categóricas, do grupo avaliado. Elas estão descritas como média e desvio-padrão, a exceção do perímetro cefálico e número na prole. Estas últimas variáveis foram apresentadas como mediana e quartis (primeiro e terceiro).

Tabela 2. Caracterização epidemiológica (variáveis não categóricas) da amostra de lactentes microcefálicos acompanhados no Hospital Universitário da Universidade Federal de Sergipe

| | Média | Desvio-padrão |
|--|---------|---------------|
| Idade gestacional (semanas) | 38,4 | 1,7 |
| Peso ao nascer (gramas) | 2.755,5 | 525,6 |
| Comprimento ao nascer (cm) | 45,9 | 3,1 |
| Perímetro cefálico ao nascer^a (cm) | 30,0 | (28,5; 30,5) |
| Idade materna^b (anos) | 26,1 | 6,8 |
| Escolaridade materna^c (anos) | 4,2 | 3,2 |
| Número na prole^a | 2 | (1; 4) |

a: valores expressos em mediana (primeiro quartil; terceiro quartil).

b: no momento do parto.

c: em anos concluídos de estudo.

A idade media das mães foi de 26,1; com mínima de 16 e máxima de 39 anos. Houve um predomínio de bebês nascidos a termo; enquanto 8 foram classificados como pré-termo e apenas um como pós-termo (*gráfico 1*). Adequação do peso ao nascer para a idade gestacional (AIG) foi vista em 44 pacientes, outros 20 recebendo a classificação como pequenos para a idade gestacional (PIG) e apenas um como GIG (grande para a idade gestacional) (*gráfico 2*). A medida do perímetro cefálico variou entre 22,5 a 34,0 cm. Uma maioria importante da amostra foi classificada como microcefalia grave, por estar abaixo de - 3 DP na curva de Fenton para sexo e idade gestacional; representando 80,0% do grupo estudado (*gráfico 3*).

Figura 1. Idade gestacional ao nascer da amostra de lactentes microcefálicos acompanhados no Hospital Universitário da Universidade Federal de Sergipe

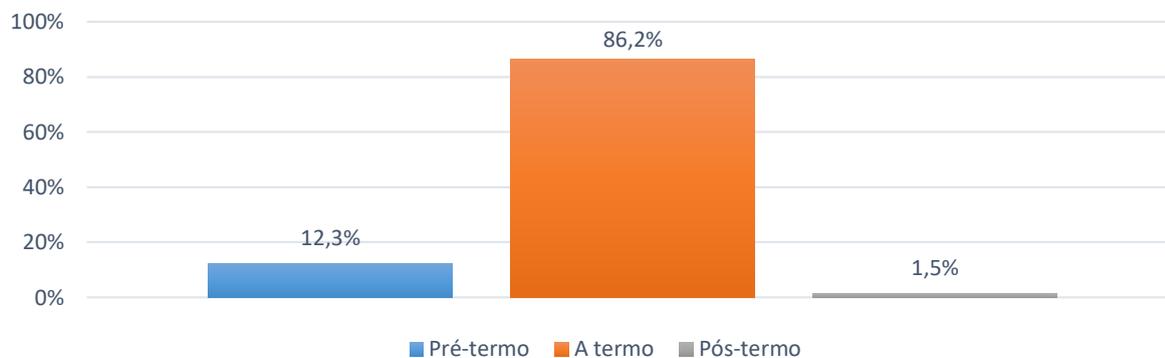


Figura 2. Peso ao nascer da amostra de lactentes microcefálicos acompanhados no Hospital Universitário da Universidade Federal de Sergipe

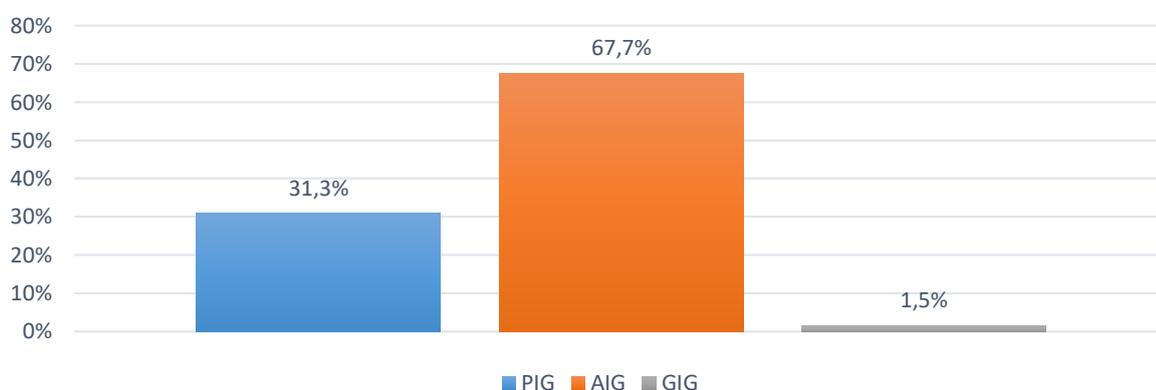
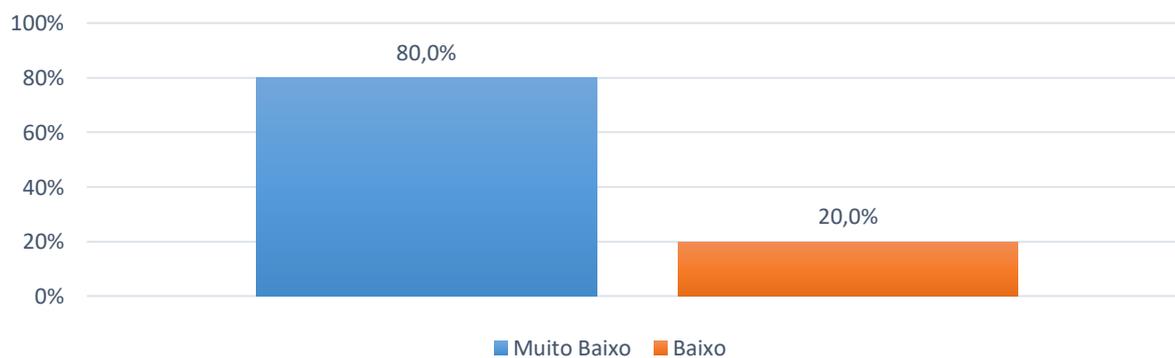


Figura 3. Classificação do perímetro cefálico ao nascer da amostra de lactentes microcefálicos acompanhados no Hospital Universitário da Universidade Federal de Sergipe



5.2 Alterações encefálicas

Dos 65 pacientes estudados, 58 apresentaram ao menos uma alteração a este exame. Os achados mais frequentes foram as alterações de parênquima (atrofia cerebral e lisencefalia, principalmente), as disgenesias do corpo caloso, as dilatações ventriculares e as calcificações. Um total de 27 pacientes (41,5%) apresentou essas quatro alterações, que descrevemos como complexo PDVC na tabela que segue. As calcificações cerebrais (independente da sua localização) estiveram presentes em 48 pacientes (73,8%). A tabela 3 descreve as alterações encontradas na primeira ultrassonografia transfontanelar realizada e os principais achados descritos encontram-se representados na figura 4.

Tabela 3. Alterações encefálicas em ultrassonografia transfontanelar da amostra de lactentes microcefálicos acompanhados no Hospital Universitário da Universidade Federal de Sergipe

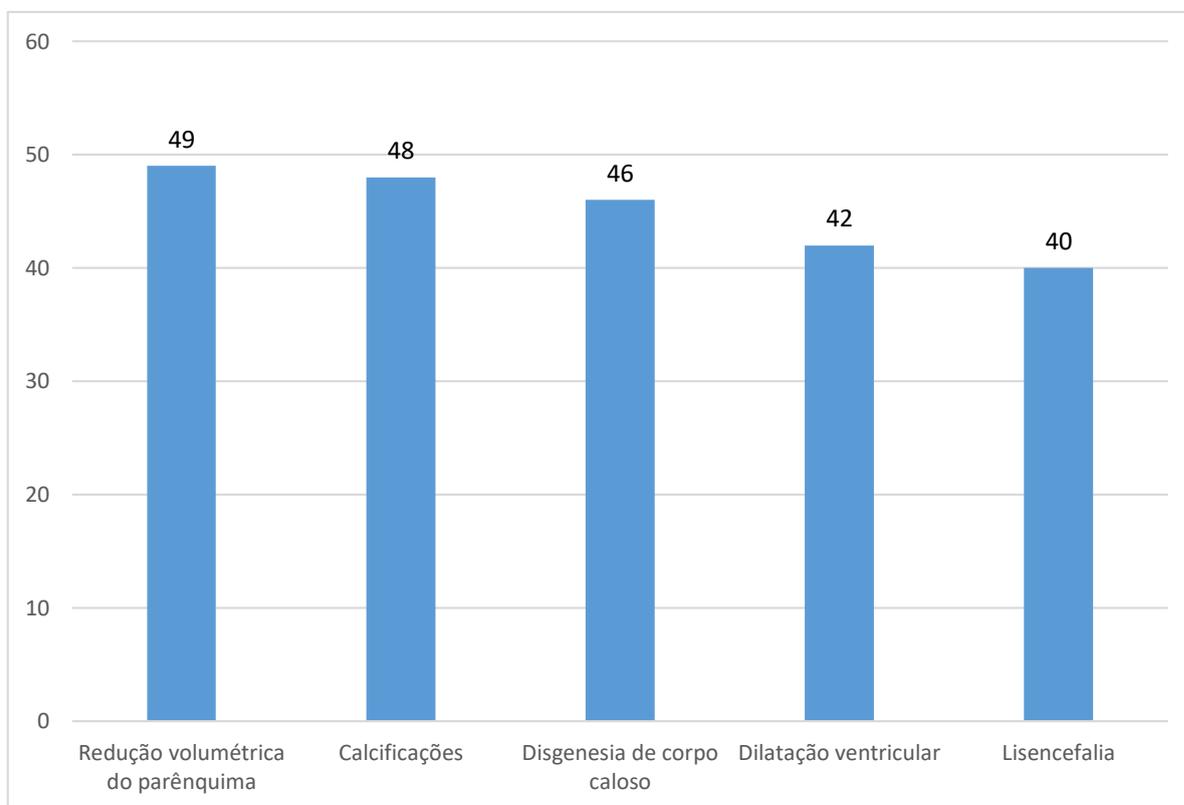
| Alteração | n (%) | IC 95% |
|--|-----------|-------------|
| Uma ou mais alterações | 58 (89,2) | 81,5 – 93,9 |
| Redução volumétrica do parênquima | 49 (75,4) | 64,6 – 83,1 |
| Disgenesia de corpo caloso | 46 (70,8) | 64,6 – 80,8 |
| Dilatação ventricular | 42 (64,6) | 52,3 – 73,9 |
| Lisencefalia | 40 (61,5) | 49,8 – 69,7 |
| Calcificações corticais e subcorticais | 38 (58,5) | 46,2 – 67,7 |
| Calcificações periventriculares | 32 (49,2) | 36,9 – 58,5 |
| Complexo PDVC ^a | 27 (41,5) | 29,2 – 50,8 |
| Hipoplasia cerebelar | 5 (7,7) | 1,5 – 13,9 |

a: apresentaram redução de parênquima cerebral, disgenesias de corpo caloso, dilatação ventricular e calcificações.

Dos 20 pacientes classificados como PIG, 17 foram classificados como microcefalia grave. Destes, 7 apresentaram as alterações em conjunto na ultrassonografia transfontanela (aqui denominada de PDVC); o que equivale a uma taxa de 41,2%.

Dos 7 pacientes com ultrassonografia transfontanela normal, 6 eram PIG`s; representando uma taxa de 85,7%.

Figura 4. Principais alterações encefálicas na amostra de lactentes microcefálicos acompanhados no Hospital Universitário da Universidade Federal de Sergipe



Dos 65 pacientes submetidos à avaliação por ultrassonografia transfontanelar, 52 foram classificados como microcefalia grave (considerando a avaliação do PC na curva de Fenton). Na tabela 4 encontra-se a distribuição dos casos nos quais foram encontrados o complexo PDVC, conforme a classificação do PC.

Tabela 4. Presença de alterações graves (PDVC^a) conforme o grau de microcefalia da amostra de lactentes microcefálicos acompanhados no Hospital Universitário da Universidade Federal de Sergipe

| Classificação do PC (n) | Com PDVC n (%) | Sem PDVC n (%) |
|--------------------------------|-------------------|-------------------|
| Microcefalia grave (52) | 23 (44,2) | 29 (55,8) |
| Microcefalia ^b (13) | 4 (30,8) | 9 (69,2) |
| Total (65) | 27 (41,5) | 38 (58,5) |

a: apresentaram redução de parênquima cerebral, disgenesias de corpo caloso, dilatação ventricular e calcificações.

b: microcefalia classificada como não grave pela mensuração do PC

5.3 Alterações oftalmológicas

Das 62 crianças avaliadas, 42 (67,7%) apresentaram alterações oftalmológicas; enquanto 20 delas (32,3%) não apresentaram alterações funcionais e/ou anatômicas oculares (*tabela 5*).

Tabela 5. Avaliação oftalmológica na amostra de lactentes microcefálicos acompanhados no Hospital Universitário da Universidade Federal de Sergipe

| | n (%) | IC 95% |
|----------------------------------|-----------|-------------|
| Com alterações | 42 (67,7) | 56,5 – 77,4 |
| Sem alterações | 20 (32,3) | 21,0 – 41,9 |
| Alteração no segmento posterior | 29 (46,8) | 35,5 – 56,5 |
| Alteração funcional ^a | 4 (6,5) | 1,6 – 9,7 |
| Alteração no segmento anterior | 2 (3,2) | 0,0 – 4,8 |
| Outras alterações | 13 (21,0) | 11,8 – 29,0 |

a: com morfologia normal.

Nos pacientes em que foram encontradas alterações, houve um predomínio dos achados no segmento posterior, sendo a atrofia do epitélio pigmentar da retina a mais frequente alteração (presente em 24,2% das crianças estudadas), seguida pela coriorretinite (22,6%) (*tabela 6*).

Tabela 6. Achados oftalmológicos na amostra de lactentes microcefálicos acompanhados no Hospital Universitário da Universidade Federal de Sergipe

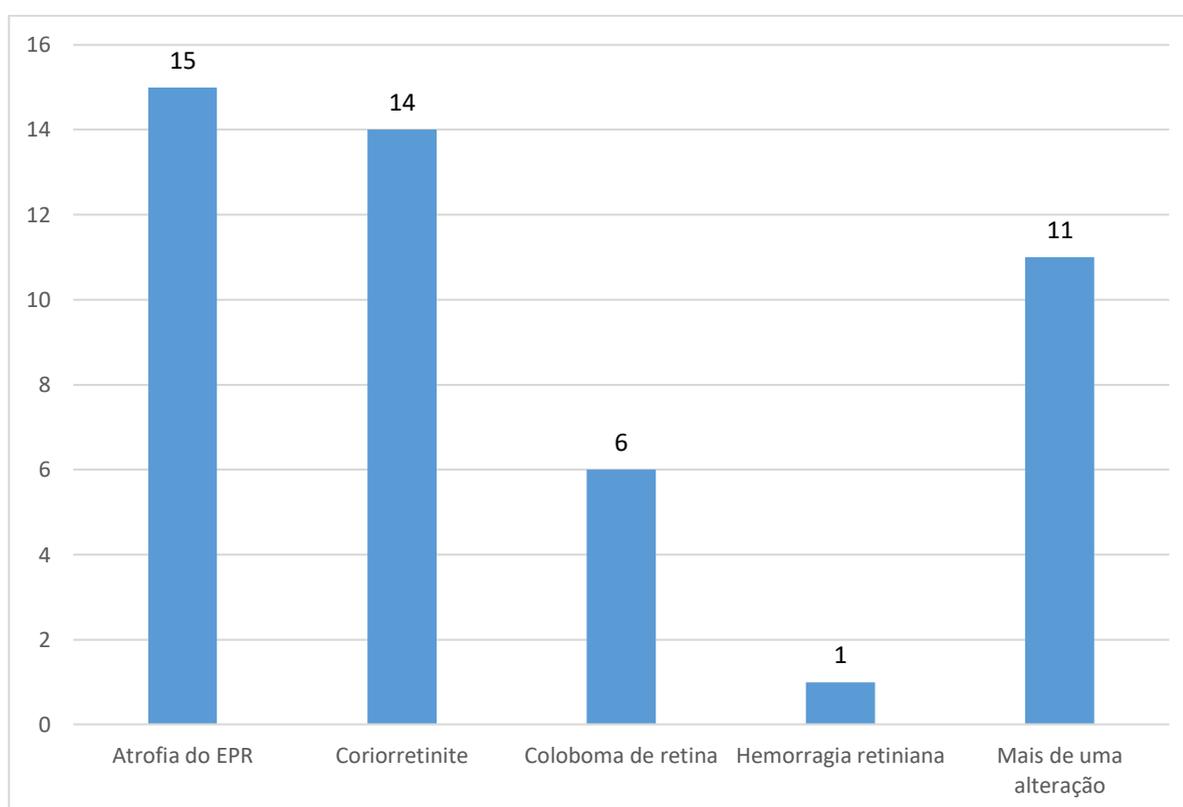
| Achado oftalmológico | n (%) | IC 95% |
|---|-----------|-------------|
| Atrofia do epitélio pigmentar da retina | 15 (24,2) | 14,5 – 32,3 |
| Coriorretinite | 14 (22,6) | 12,9 – 30,7 |
| Estrabismo patológico | 11 (17,7) | 9,6 – 24,2 |
| Coloboma de retina | 6 (9,7) | 3,2 – 16,1 |
| Catarata congênita | 2 (3,2) | 0,0 – 4,8 |
| Nistagmo | 2 (3,2) | 0,0 – 4,8 |
| Hemorragia retiniana puntiforme | 1 (1,6) | 0,0 – 1,6 |

Alteração funcional associada a exame morfológico normal foi vista em 4 (6,5%) crianças.

Ao exame do fundo de olho, 29 (46,8%) pacientes apresentaram alterações. As anormalidades encontradas foram: atrofia do epitélio pigmentar da retina em 15 (24,2%); coriorretinite em 14 (22,6%); coloboma de retina em 6 (9,7%); hemorragia retiniana puntiforme em 1 (1,6%) (*tabela 6 e figura 5*).

Outras alterações, encontradas em 15 (24,2%) pacientes, foram: estrabismo patológico em 11 (17,7%); nistagmo em 2 (3,2%); catarata congênita em 2 (3,2%). Esta última foi a única alteração descrita para o segmento anterior (*figura 6*).

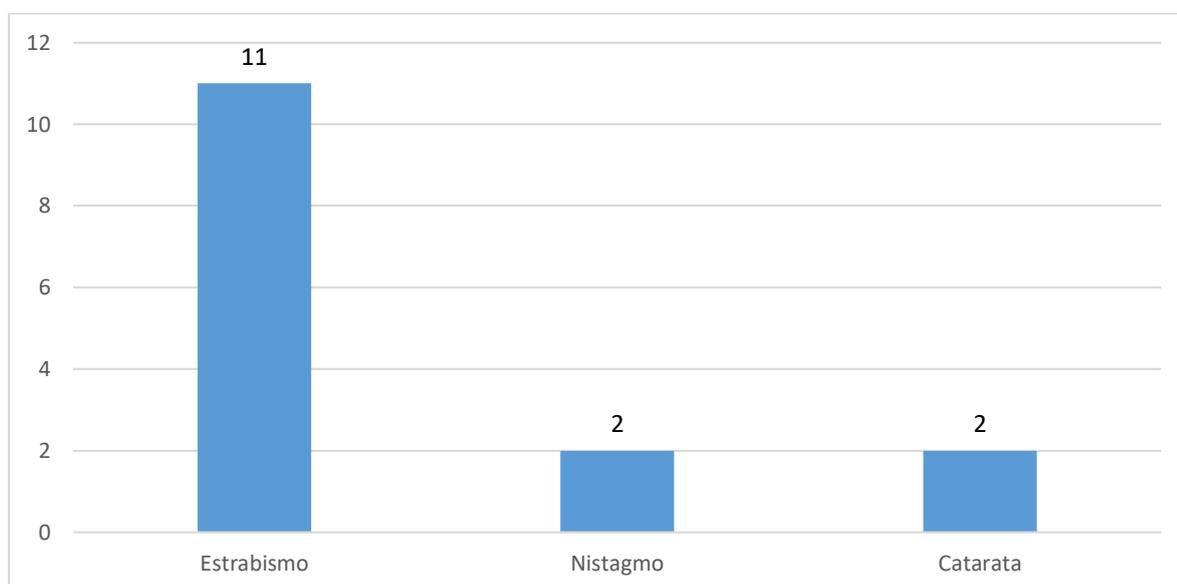
Figura 5. Frequência de achados oftalmológicos em segmento posterior na amostra de lactentes microcefálicos acompanhados no Hospital Universitário da Universidade Federal de Sergipe



Alguns pacientes apresentaram mais de uma alteração. Esses corresponderam a 11 (17,7%) crianças, sendo que 8 delas possuíam perímetro cefálico abaixo de 3 desvios-padrões negativos.

Alterações em ambos os olhos foram observadas em 22 (35,5%) pacientes, enquanto 20 (32,3%) apresentaram acometimento unilateral. Das 42 crianças com alguma alteração ocular, 27 (64,3%) apresentavam microcefalia grave (perímetro cefálico abaixo de 3 desvios-padrões negativos).

Figura 6. Frequência de outros achados oftalmológicos na amostra de lactentes microcefálicos acompanhados no Hospital Universitário da Universidade Federal de Sergipe



5.4 Achados ecocardiográficos

Na população microcefálica estudada, foi realizado ecodopplercardiografia em 59 pacientes. Nenhum destes pacientes manifestava repercussão clínica no momento do teste; tendo sido realizado o exame por triagem clínica complementar. Desta população, 32 lactentes (54,2%) apresentaram algum achado morfológico à ecodopplercardiografia (*tabela 7*). O achado encontrado de forma mais frequente foi o forame oval patente (FOP), presente em 42,4% da amostra (todos eles medindo 4 mm ou menos). Também foram registrados seis casos de canal arterial pérvio, três casos de derrame pericárdico, um caso de comunicação interventricular e um caso de espessamento pericárdico (*figura 7*). Dentre os 32 pacientes com achados cardíacos, quatro apresentavam dois ou mais simultâneos. Nenhum paciente apresentou alteração morfofuncional valvar, alteração da função sistólica ou anomalias coronarianas.

Dos 59 pacientes submetidos à avaliação ecocardiográfica, 52 eram nascidos a termo, enquanto 7 foram classificados como pré-termo. Na *tabela 8* encontra-se a distribuição dos casos de FOP, conforme a classificação da idade gestacional.

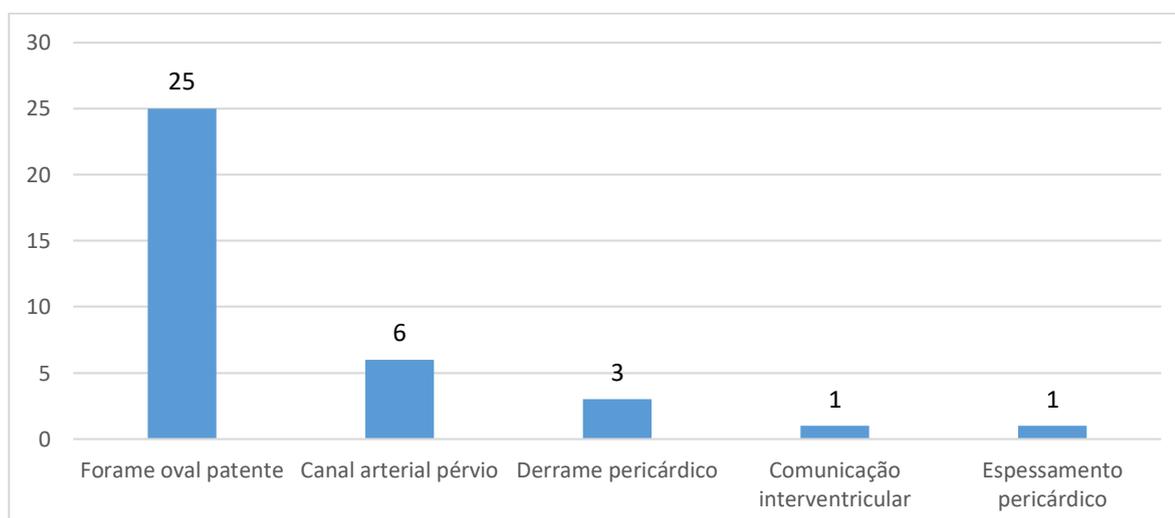
Tabela 7. Achados ecocardiográficos na amostra de lactentes microcefálicos acompanhados no Hospital Universitário da Universidade Federal de Sergipe

| Achado ecocardiográfico | n (%) | IC 95% |
|------------------------------|-----------|-------------|
| Ao menos um achado (total) | 32 (54,2) | 42,4 – 66,1 |
| Forame oval patente | 25 (42,4) | 30,5 – 55,9 |
| Canal arterial pérvio | 6 (10,2) | 3,4 – 18,6 |
| Derrame pericárdico | 3 (5,1) | 0,0 – 11,9 |
| Comunicação interventricular | 1 (1,7) | 0,0 – 5,1 |
| Espessamento pericárdico | 1 (1,7) | 0,0 – 5,1 |

Tabela 8. Presença de forame oval patente no grupo de prematuros e de nascidos a termo na amostra de lactentes microcefálicos acompanhados no Hospital Universitário da Universidade Federal de Sergipe

| Classificação da idade gestacional (n) | Com FOP n (%) | Sem FOP n (%) |
|--|------------------|------------------|
| Pré-termo (7) | 2 (28,6) | 5 (71,4) |
| Termo (52) | 23 (44,2) | 29 (55,8) |
| Total (59) | 25 (42,4) | 34 (57,6) |

Figura 7. Principais achados ecocardiográficos na amostra de lactentes microcefálicos acompanhados no Hospital Universitário da Universidade Federal de Sergipe



5.5 Outras alterações morfológicas

Um total de 18 pacientes (27,7%) apresentaram registros de pelo menos uma alteração ortopédica. A tabela 9 mostra que, dentre as malformações ortopédicas identificadas no grupo estudado, foram descritos 4 casos de artrogriposes múltiplas. Malformações ortopédicas envolvendo um ou os dois pés estiveram presentes em 6 pacientes.

Tabela 9. Frequência das malformações ortopédicas na amostra de lactentes microcefálicos acompanhados no Hospital Universitário da Universidade Federal de Sergipe

| | n | % |
|--|---|-----|
| Artrogriposes múltiplas | 4 | 6,2 |
| Displasia de quadril | 2 | 3,1 |
| Displasia de joelhos | 2 | 3,1 |
| Pé torto congênito | 2 | 3,1 |
| Malformação de um pé | 2 | 3,1 |
| Pés equinos dinâmicos | 2 | 3,1 |
| Displasia em cotovelos | 1 | 1,5 |
| Malformação em aparelho osteomuscular | 1 | 1,5 |
| Dedo extranumerário em mão | 1 | 1,5 |
| Malformação de mãos | 1 | 1,5 |

Na tabela 10 estão elencadas outras malformações com diagnóstico médico. A criptorquidia e a hérnia umbilical foram citadas em 8 e 5 casos, respectivamente. As demais malformações estiveram descritas em casos isolados.

Tabela 10. Frequência das malformações de outros sistemas na amostra de lactentes microcefálicos acompanhados no Hospital Universitário da Universidade Federal de Sergipe

| | n | % |
|--|----------|----------|
| Criptorquidia bilateral^a | 8 | 28,6 |
| Hérnia umbilical | 5 | 7,7 |
| Hipospádia^a | 1 | 3,6 |
| Anquiloglossia | 1 | 1,5 |
| Laringomalácia | 1 | 1,5 |

a: em um número de 28 crianças registradas como do sexo masculino.

6 DISCUSSÃO

O estudo mostrou uma grande frequência de alterações encefálicas, com predomínio da redução volumétrica de parênquima (atrofia), quase sempre associada a lisencefalia. Esta última alteração foi relatada em 40 pacientes (61,5%). Alteração na migração neuronal, com repercussão no deslocamento das células neuronais da matriz germinativa até o cortex cerebral, sustenta a base fisiopatológica da embriogênese que leva à lisencefalia; com faixa de maior risco nas injúrias ocorridas entre o terceiro e o quinto mês de gestação (NUNES et al., 2016). Em estudo divulgado pouco após o início da epidemia de microcefalias no nordeste brasileiro, o *Centers for Diseases Control and Prevention* divulgou uma pesquisa com 34 pacientes, dos quais 27 foram submetidos a exame de neuroimagem. Foram evidenciados distúrbios da migração neuronal (lisencefalia; paquigiria) em apenas 9 pacientes (33,3%), atrás das calcificações (74,1%) e alargamento ventricular (44,4%) (SCHULER-FACCINI, L. et al., 2016).

As disgenesias de corpo caloso foram observadas em mais de 70% dos pacientes estudados. Hipoplasia, disgenesia e agenesia do corpo caloso são comumente observadas em grupos de pacientes com microcefalia associada à infecção congênita pelo ZIKV, estando presentes em 75% a 94%, apresentando relação direta com o dano parenquimatoso (HAZIN et al., 2016; MEHRJARDI et al., 2016; MEHRJARDI et al., 2017; MOORE et al., 2017; WERNER et al., 2016).

Dilatação ventricular esteve muito prevalente na pesquisa e encontrada em grande parte dos pacientes com redução volumétrica do parênquima cerebral, podendo ocorrer por componente *ex vacuum*. Aumento nas dimensões dos ventrículos laterais é frequente, ocorrendo em 94% a 100%, sendo, na maioria dos casos, de aspecto moderado/acentuated e simétrico, podendo estar associado a septações em 10% a 29%, comumente encontradas nos cornos occipitais, dificultando por vezes a distinção com cistos periventriculares (RIBEIRO et al., 2017). Destaca-se ainda que a presença de ventriculomegalia é diretamente relacionada com a redução do volume cerebral e pode manter o perímetro cefálico normal ou até mesmo aumentado (DE OLIVEIRA et al., 2016; VAN DER LINDEN, 2016).

As infecções congênicas do sistema nervoso central estão ligadas à presença de calcificações intracranianas patológicas, e nas infecções virais a associação com malformações da organogênese cerebral são comuns, em particular quando acometem o primeiro trimestre gestacional (DE OLIVEIRA-SZEJNFELD P. S. et al., 2016). Calcificações (corticais, subcorticais e/ou periventriculares) estiveram amplamente presentes neste estudo, com predomínio das subcorticais. As causas de calcificações intracranianas patológicas na criança são diversas, mas a associação com

microcefalia e defeitos da organogênese cerebral, especialmente relacionados com o comprometimento da migração neuronal, são fortes indícios de infecção congênita do sistema nervoso central por agentes virais, e o predomínio subcortical das calcificações deve despertar o radiologista para considerar a hipótese de acometimento relacionado ao ZIKV (SILVA, 2018).

Calcificações são comuns na síndrome congênita pelo ZIKV, ocorrendo em 88% a 100% dos pacientes, e, ao contrário das clássicas infecções TORCHS (toxoplasmose, rubéola, citomegalovírus, herpes simples, HIV e sífilis), nas quais as calcificações são periventriculares e corticais, no acometimento pelo VZIK tendem a ter acometimento preferencial na transição córtico-subcortical, sendo sugerido, para explicar tal fato, um possível componente vascular na infecção, já que outros processos que afetam principalmente esta região estão associados a alterações vasculares (RIBEIRO et al., 2017).

Hipoplasia cerebelar foi descrita em 7,7% dos pacientes deste estudo. Este dado é inferior aos relatados em pesquisas com grupos semelhantes. Anormalidades do tronco encefálico são achados descritos em 21% a 70% dos pacientes com infecção congênita pelo ZIKV, sendo caracterizados por tronco encefálico afilado, de aspecto atrófico, com acometimento preferencial da ponte, comumente associado a quadros mais graves, e podendo estar relacionado ao sinergismo da redução no número de fibras descendentes e ação viral direta. Outras anormalidades da fossa posterior incluem hipoplasia cerebelar, comumente difusa e simétrica, presente em 27% a 82%, e megacisterna magna, a qual é mais frequente quanto maior a gravidade, não havendo ainda relação direta com a presença de hipoplasia cerebelar (RIBEIRO et al., 2017).

Em pesquisa realizada no ano de 2016 no Piauí com uma série de 34 lactentes com microcefalia associada a presumida infecção congênita, foi encontrada uma frequência relativa de 71,4% tanto para a atrofia cerebral, quanto para as calcificações (RIBEIRO et al., 2018). Isso está em sintonia com a presente pesquisa, que encontrou tais alterações em 75,4 e 73,8% da amostra, respectivamente.

A associação dos achados mais frequentes (descrita nessa pesquisa como complexo PDVC) foi encontrada em 41,5% dos indivíduos submetidos ao método diagnóstico. Há que se citar que um número considerável de laudos de exames de imagem como Tomografia Computadorizada de Crânio (não incluídos nesta pesquisa) passaram a citar em seus laudos a impressão diagnóstica de seqüela de infecção congênita por arbovirose naqueles pacientes com associação dos achados de redução de parênquima, dilatação ventricular, disgenesia de corpo caloso e calcificações encefálicas.

Para os casos de microcefalia secundária à infecção congênita, são descritos sinais neurológicos como calcificação cerebral, atrofia cerebral, disgenesia do corpo caloso, ventriculomegalia e lisencefalia (ARAGÃO et al., 2016). Esses achados são bastante corroborativos

para presumir a etiologia diante de uma situação clínica associada a reconhecida multifatoriedade e com recursos diagnósticos da causa bastante limitados.

Essa pesquisa evidenciou uma maior prevalência de alterações em segmento posterior do olho, com destaque à atrofia pigmentar da retina e à coriorretinite. Os demais achados encontrados na fundoscopia ocular também já foram citados em outros estudos recentes. Porém, alguns outros descritos na amostra estudada ainda não foram descritos pela literatura. O estrabismo patológico foi encontrado em 11 pacientes; nistagmo presente em duas crianças e catarata congênita em outras duas.

A literatura ainda é escassa, mas crescente no tocante aos achados oculares da microcefalia relacionada ao ZIKV. Em Pernambuco, pesquisadores evidenciaram algumas alterações visuais que incluíam alterações maculares (depósito pigmentar grosseiro e/ou atrofia coriorretiniana); alterações do nervo óptico (hipoplasia do disco com sinal do duplo anel, palidez e/ou aumento da escavação papilar); coloboma de íris; luxação de cristalino. O grupo destacou as alterações de retina como as mais frequentes (VENTURA et al., 2016). Um estudo realizado em lactentes microcefálicos da Bahia relatou uma maior prevalência de alterações no epitélio pigmentar da retina e acrescentaram achados de tortuosidades vasculares com um caso de hemorragia retiniana (MIRANDA et al., 2016).

Os estudos semelhantes na literatura também ainda não relataram alterações na acuidade visual sem achados no exame físico compatível com o déficit visual. Esse trabalho identificou 4 crianças com alterações funcionais, porém sem evidência de alterações morfológicas. A hipótese de cegueira cortical não pôde ser descartada. O presente estudo apresentou limitação para comprovar esta hipótese, já que esta afecção necessita ser confirmada por meio do exame de Potencial Evocado Visual, inexistente no Hospital (assim como em toda a rede SUS do estado) em que foi realizado o estudo.

Outro grupo de pesquisadores relatou achados oculares em crianças com microcefalia em Salvador (Bahia) e destacaram que 70% dos lactentes portadores dessas alterações apresentaram-nas em ambos os olhos (FREITAS et al., 2016). Este estudo evidenciou alterações oculares bilaterais em 52,4% dos pacientes com achados ao exame oftalmológico.

Esse estudo identificou achados oftalmológicos em 42 crianças, sendo 64,3% delas portadoras de microcefalia grave. Contudo o percentual total de microcefalia grave no grupo estudado foi de 80%, não se podendo inferir relação entre o nível de microcefalia e presença de alterações oftalmológicas. Ainda não foi descrita na literatura a frequência de alterações oculares relacionadas ao grau de microcefalia.

Foram identificados 11 pacientes com achados retinianos graves (mais de um tipo de alteração na fundoscopia ocular), sendo que 8 deles (72,7%) apresentavam perímetro cefálico abaixo de -3 desvios padrão para sexo e idade. Inexistem relatos na literatura que relacionem a gravidade das alterações oculares com a medida do perímetro cefálico nas crianças.

Antes da epidemia do ZIKV, a microcefalia já havia sido relacionada a alterações oftalmológicas, tais como: atrofia retiniana; retinopatia pigmentar e coriorretinopatia lacunar difusa; atrofia óptica; hipoplasia óptica; coloboma de nervo óptico; nistagmo; catarata; displasia retiniana; microoftalmia; microcórnea e atenuação vascular (MIRANDA et al., 2016).

A presença de alterações cardíacas como componente da síndrome congênita causada pelo ZIKV ainda não é conhecida. Estudos de relato de caso ou série de casos com enfoque na avaliação clínica, imaginológica ou anátomo-patológica *post mortem* ainda não detectaram acometimento cardíaco pelo vírus (SOUSA et al., 2017; MARTINES et al., 2016).

Apesar de a população desse estudo estar dentro do limite máximo para a fusão anatômica completa, nota-se uma superioridade importante na prevalência encontrada de FOP (42,4%) em relação à descrita na população geral, sendo importante o seguimento posterior para avaliar a evolução/modificação de tal achado ao longo do desenvolvimento dos lactentes. Em relação às dimensões de abertura do FOP, sabe-se que, em média, equivale a 5 mm, semelhante à amostra desse estudo, com tendência a aumentar com a idade, nos casos persistentes (STEINBERG et al, 2007). Ao nascimento, após o clampeamento do cordão umbilical, o aumento da pressão intracardíaca nas câmaras esquerdas, pela diminuição da resistência vascular pulmonar, causa o fechamento funcional do forame oval (estrutura fetal formada pelos *septum primum* e *septum secundum*), que se completa anatomicamente até os dois anos de idade (MOJADIDI et al., 2015). Sabe-se que a prevalência de forame oval patente (FOP) – quando não ocorre a fusão acima descrita – na população geral equivale a 25%, podendo chegar a 34% na população de menores de 30 anos, tendendo a diminuir com o avançar das décadas (SINGH et al, 2017; SEILER, 2015).

Até o momento, apenas dois estudos específicos desenvolvidos com a população de microcefálicos por ZIKV de Pernambuco, onde foram diagnosticados os primeiros casos detectados no surto de 2015, foi publicado para descrever os primeiros achados à avaliação clínica e ecocardiográfica desses pacientes. Diferentemente da amostra em Sergipe, dos 103 lactentes microcefálicos lá investigados, a alteração mais frequente encontrada foi o defeito do septo ventricular, em nove pacientes. O forame oval patente foi encontrado em apenas cinco pacientes, dentro da mesma dimensão encontrada na amostra de Sergipe (≤ 4 mm). Na amostra de Pernambuco, apenas um paciente apresentava sintomas clínicos ao diagnóstico do defeito cardíaco congênito, em contraste à totalidade da amostra de pacientes assintomáticos em Sergipe. Em ambas as populações, não foram encontradas anomalias nas coronárias, nas valvas cardíacas ou na função sistólica (DI CAVALCANTI et al, 2017).

O ducto arterial é uma estrutura fetal que permite a conexão entre a artéria pulmonar e a aorta, desviando o sangue dos pulmões durante a vida fetal. É considerado ducto arterial persistente quando permanece pérvio após os 3 meses de vida, sendo encontrado em cerca de 1 em 2000 crianças a termo,

correspondendo a quase 10% de todas as doenças cardíacas congênitas (FORSEY et al., 2009). Em artigo de revisão, defende-se a associação entre casos de estenose pulmonar e persistência do ducto arterial e a síndrome da rubéola congênita, alterações essas evidenciadas em ecocardiografia e cateterismo cardíaco (OSTER et al., 2010). Levando-se em consideração que todos os lactentes investigados tiveram sorologia negativa para rubéola, este estudo pôde descrever a presença de ducto arterial persistente também em microcefálicos por ZIKV, na faixa etária limite para considerar a permanência da via fetal e dentro da prevalência (10,6% nesta amostra) estimada na literatura.

A cardiogênese embriológica inicia-se por volta da terceira semana de vida na espécie humana e estudos já apontam múltiplas origens celulares para formação do órgão completo (KODO; YAMAGISHI, 2011; JACOBSON, 1960). Sabe-se que a formação do septo atrial é oriunda da crista neural cardíaca, conjunto celular proveniente do tubo neural, responsável pelo desenvolvimento do sistema nervoso central. A crista neural cardíaca é direcionada, ao longo de sua migração, para os arcos faríngeos mais inferiores (3°, 4° e 6°), que originam os grandes vasos mediastinais (KODO; YAMAGISHI, 2011). Dentre eles, o sexto arco faríngeo tem maior contribuição na gênese do ducto arterial (FORSEY et al., 2009).

Na literatura já existe associação entre outras arboviroses e alterações cardíacas. Há evidência de miocardite e pericardite causadas pelo vírus da dengue (MIRANDA et al., 2013; WEERAKOON, 2011). Os achados de derrame pericárdico e espessamento pericárdico na amostra do presente estudo não teve relevância significativa estatisticamente para possibilitar fazer referência a essa possibilidade também para o ZIKV. Mais estudos ainda se fazem necessários para confirmação dessa possibilidade.

No presente estudo foram descritas alterações ortopédicas em 18 pacientes. Em torno de 27,7% dos pacientes estudados foram acometidos por essas patologias, predominando as artrogriposes múltiplas (6,2%). Dois grupos descreveram a associação entre artrogripose e microcefalia em recém-nascidos com infecção congênita presumivelmente devido ao ZIKV, mas sem uma investigação detalhada das possíveis causas e caracterização de deformidades. Em um estudo realizado em 2016, a artrogripose estava presente nos braços e nas pernas de seis crianças (86%) e nas pernas de uma criança (14%) (VAN DER LINDEN et al., 2016). Essa grande discordância de achados pode ser explicada por dois fatores. Primeiro, pelo fato do grupo estudado na pesquisa citada ter sido de pacientes que eram acompanhados por uma equipe interdisciplinar em um serviço especializado de reabilitação, o que aumenta a sensibilidade para o diagnóstico das alterações; além de ter potencial efeito em diferenciar a amostra. Paralelo a isso, o grupo do presente estudo teve os diagnósticos ortopédicos citados em prontuário de puericultura, com diversidade de profissionais pediatras envolvidos na assistência; com apenas os suspeitos de malformação ortopédica sendo encaminhados para a avaliação ortopédica. Isto pode ter contribuído para um subdiagnóstico neste grupo.

Dentre as outras malformações mais descritas nos prontuários revisados, estiveram presentes a criptorquidia bilateral e a hérnia umbilical, com frequências de 28,6% e 7,7%. A frequência de hérnia umbilical relatada em literatura para lactentes é entre 10 e 20%. Esse tipo de hérnia é a mais corriqueira de uma série de malformações que podem aparecer nessa região, fruto da enorme importância que esse local possui durante as primeiras 10 semanas do desenvolvimento embrionário. Afeta igualmente meninos e meninas e é mais comum na raça negra. Tende a fechar espontaneamente com mais frequência nos primeiros 2 a 3 anos de vida da criança (WEBER, T. R., 2010).

A criptorquidia bilateral tem frequência relatada em literatura em torno de 1% para nascidos a termo; chegando até 20% em prematuros (MONLLEÓ, 2010). Defeitos anatômicos da genitália externa podem ter etiologia genética, não genética ou multifatorial, resultante da interação gene/ambiente. Esses defeitos podem ser restritos ao aparelho genital ou envolver diversos sítios anatômicos, configurando quadros dismórficos complexos. Em ambas as situações, a anormalidade genital pode ser a expressão clínica de distúrbios da diferenciação do sexo (DDS) (MACIEL-GUERRA et al., 2010; ANDRADE et al., 2008).

Encontramos uma taxa de PIG de 30,8% na presente pesquisa. Em contrapartida, história de injúria perinatal esteve ausente na totalidade da amostra. Além disso, os resultados do Apgar falam contra sofrimento ao nascer. Em 2016 foi publicado um estudo com 998 recém-nascidos de uma maternidade pública terciária na cidade de São Paulo; sendo descrita uma taxa de PIG de 17,9% (TEIXEIRA, 2016). Mais de 70% dos PIG ocorrem em função de fatores constitucionais como sexo feminino, etnia, paridade ou índice de massa corporal maternos. Nessas situações, os PIG's não estão sob risco de morbimortalidade perinatal (MANDY et al., 2014). O sexo feminino representou 56,9% da amostra. Para o Brasil, há uma descrição de predomínio de sexo feminino ao nascer, em taxa citada de 51,2% (BRASIL, 2008). Parto por via vaginal superou a cesariana, com 67,7%. A taxa de partos vaginais para o Brasil no ano de 2015 foi de 59,8% para os realizados na rede SUS (AGÊNCIA BRASIL, 2017).

Crianças com história de prematuridade representaram 12,3% dessa amostra. A ocorrência global de nascimento prematuro varia de 3,8 a 17,5% de nascidos-vivos, sendo menor em países de alta renda do que em países de baixa média renda (BLENCOWE et al., 2012; HOWSON et al., 2012). O Brasil está entre os dez países com os maiores números de prematuros, com taxa atual em torno de 11,5%. A relação entre pobreza e prematuridade é muito bem conhecida (BLENCOWE et al., 2012). Neste estudo, a totalidade dos pacientes era dependente da rede SUS, presumindo uma menor condição social. As características da amostra a situam dentro do contexto demográfico referido pelos estudos no país, com exceção da alta taxa de recém-nascidos pequenos para a idade gestacional.

De modo geral, espera-se que 2 a 5% dos nascidos vivos em todo o mundo apresentem algum defeito congênito morfológico ou funcional (CHRISTIANSON et al., 2006). Do grupo total de 65 pacientes incluídos nesse estudo, ainda que excluíssemos o diagnóstico clínico de microcrania (bastante como alteração morfológica) por considerar que este foi um critério de inclusão na pesquisa, apenas 6 crianças (menos que 10% da amostra) não apresentaram ao menos um achado de malformação. Todas estas estavam dentro do grupo de microcefalia associada a baixo peso para a idade gestacional (PIG) sem qualquer transtorno encefálico à ultrassonografia transfontanela. Isso corroborou para a impressão diagnóstica de microcefalia proporcional.

Como fatores limitantes deste estudo, há que citar o fato de trabalhar com dados secundários e, por conseguinte, com a potencial subjetividade e/ou subregistros de informações em prontuário. Além disso, a dificuldade na confirmação laboratorial específica para o agente em questão, assim como a fragilidade na rede de apoio diagnóstico para excluir outras possíveis etiologias infecciosas.

7 CONCLUSÕES

As alterações encefálicas chamaram a atenção para particularidades do diagnóstico etiológico envolvido em comparação a infecções congênitas por outros agentes infecciosos e já mais bem documentadas; com destaque para a lisencefalia, as disgenesias de corpo caloso e sobretudo para as calcificações subcorticais sugerindo um componente vascular em sua fisiopatologia.

As alterações oftalmológicas descritas são mais graves que as relatadas para outras causas infecciosas de microcefalia congênita. Há destaque para as alterações do segmento posterior. O estrabismo patológico não encontra precedente em literatura a cerca do tema.

A avaliação cardiovascular mostrou frequência importante do forame oval patente, sugerindo que a infecção congênita pelo Zika Vírus deva estar envolvido com o retardo do fechamento das vias fetais.

A criptorquidia foi uma frequente malformação encontrada, com taxa muito superior à encontrada na população geral.

Alterações ortopédicas foram muito frequentes, com destaque para as artrogripes múltiplas.

8 PERSPECTIVAS

A microcefalia é um antigo diagnóstico nosológico para os profissionais que lidam com a assistência à criança. Embora multifatorial, as causas infecciosas sempre assumiram relevante participação no diagnóstico diferencial. Embora características clínicas outras além dos achados encefálicos pudessem, junto com estes, direcionar para possíveis etiologias, é reconhecido que pouco influenciam na tomada de decisões e intervenções terapêuticas.

Um já conhecido vírus surgiu então como um novo agente associado à microcefalia congênita, despertando um clamor na saúde pública não só dos países diretamente afetados. O grau de acometimento neurológico sugeria o que posteriormente seria confirmado em laboratório: o grande tropismo deste vírus pelas células nervosas. Em um momento epidemiológico sem precedentes para o Zika vírus, milhares de novos casos suspeitos de microcefalia presumidamente associada a este agente no Brasil fez com que a comunidade científica de todo o mundo voltasse as suas atenções para o país.

O que se viu em pouco mais de três anos desde o início da epidemia e por conseguinte das primeiras publicações sobre o tema, foi uma crescente necessidade de caracterização de achados morfológicos que aumentassem a sensibilidade para o diagnóstico clínico da Síndrome da infecção congênita pelo vírus Zika. Paralelo a isso, duas outras questões se tornam emergentes. Qual o impacto que as medidas de intervenção na reabilitação teria sobre as crianças, considerando as suas particularidades clínicas e os graves acometimentos encefálicos encontrados? Quais os fatores genéticos envolvidos com a expressão fenotípica diferenciada dentro deste grupo, inclusive já demonstrada entre gêmeos?

A relevância da pesquisa se ratifica na medida que busca valorizar achados clínicos em vias de consolidação por grupos de pesquisadores de várias regiões do mundo, ao tempo que alerta para outros achados ainda não descritos em literatura. Diante de uma patologia com uma inquestionável repercussão clínica e social e envolvendo um macrodiagnóstico morfológico (microcrania) que teve sua frequência elevada em mais de 50 vezes em diversos estados do país, não podemos desconsiderar qualquer caminho que aponte para novas evidências.

REFERÊNCIAS

AGÊNCIA BRASIL; 2017. Disponível em: <<http://agenciabrasil.ebc.com.br/geral/noticia/2017-03/numero-de-cesarianas-cai-pela-primeira-vez-no-brasil>> Acesso em 10 de dezembro de 2018.

AGGARWAL et al. Clinical profile of children with developmental delay and microcephaly. *J Neurosci Rural Pract.* 4(3):288-91, 2013.

ALCANTARA, D.; O'DRISCOLL, M. Congenital microcephaly. *American Journal of Medical Genetics Part C-seminars in medical genetics.* 166(2):124-39, 2014.

ANDRADE J. G. et al. Clinical Profile of 62 cases of sexual differentiation disorders. *Rev Paul Pediatr.* 26:321-8, 2008.

ARAGÃO M. F. V. et al. Clinical features and neuroimaging (CT and MRI) findings in presumed Zika virus related congenital infection and microcephaly: retrospective case series study. *BMJ.* 353(1901), 2016.

ASHWAL, S.; MICHELSON, D.; PLAWNER, L.; DOBYNS, W. B. Practice parameter: evaluation of the child with microcephaly (an evidence-based review): report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology and the Practice Committee of the Child Neurology Society. *Neurology.* 73:887-97, 2009.

ATCHANEEYASAKUL, L. O.; LINCK, L.; WELEBER, R. G. Microcephaly with chorioretinal degeneration. *Ophthalmic Genet.* 19(1):39-48, 1998.

BELL, T. M. et al. Zika virus infection of the central nervous system of mice. *Arch Gesamte Virusforsch.* 35(2): 183-93, 1971.

BLENCOWE, H. et al. National, regional, and worldwide estimates of preterm birth rates in the year 2010 with time trends since 1990 for selected countries: a systematic analysis and implications. *Lancet.* 379:2162-72, 2012.

BOGOCH, I. I.; BRADY, O. J.; KRAEMER, M. U. et al. Anticipating the international spread of Zika virus from Brazil. *Lancet*. 387:335-6, 2016.

BRASIL, P. et al. Zika virus infection in pregnant women in Rio de Janeiro. *New England Journal of Medicine*. 375:2321-34, 2016.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. Protocolo de vigilância e resposta à ocorrência de microcefalias, 2015. Disponível em: <<http://portalsaude.saude.gov.br/images/pdf/2016/janeiro/22/microcefalia-protocolo-de-vigilancia-e-resposta-v1-3-22jan2016.pdf>> Acesso em 12 de janeiro de 2016.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Situação epidemiológica de ocorrência de microcefalias no Brasil, 2016. *Boletim Epidemiológico*. 46(34):1-3, 2016a.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Monitoramento dos casos de microcefalia no Brasil até a Semana Epidemiológica 51/2015. *Boletim Epidemiológico*. v. 47, 2016b.

BRASIL. Ministério da Saúde. Prevenção e combate a Dengue, Chikungunya e Zika. Plano nacional de enfrentamento, 2016c. Disponível em: <<http://combataedes.saude.gov.br/plano-nacional>> Acesso em 14 de abril de 2016.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Monitoramento integrado de alterações no crescimento e desenvolvimento relacionadas à infecção pelo vírus Zika e outras etiologias infecciosas, até a Semana Epidemiológica 44 de 2017. *Boletim Epidemiológico*. v. 48, p. 1–10, 2017.

BRASIL, MINISTÉRIO DA SAÚDE. Secretaria de Atenção à Saúde. Diretrizes de estimulação precoce: crianças de zero a 3 anos com atraso no desenvolvimento neuropsicomotor decorrente de microcefalia: plano nacional de enfrentamento à microcefalia, 2016. Disponível em: <<http://www.saude.gov.br/public/media/ZgUINSpZiwmb3/20066922000062091226.pdf>> Acesso em 13 de julho de 2016.

CABRAL, C. M. et al. Descrição clínico-epidemiológica dos nascidos vivos com microcefalia no estado de Sergipe, 2015. *Epidemiologia e Serviços de Saúde*. 26(2):245–254, 2017.

CAMPOS, G. S.; BANDEIRA, A. C.; SARDI, S. I. Zika Virus outbreak, Bahia, Brazil. *Emerg Infect Dis.* 10(21):1885-6, 2015.

CANTÚ, J. M.; ROJAS J. A.; GARCÍA-CRUZ, D. et al. Autosomal recessive microcephaly associated with chorioretinopathy. *Hum Genet.* 36(2):243-7, 1977.

CERBINO-NETO, J. et al. Clinical manifestations of zika virus infection, Rio de Janeiro, Brazil, 2015. *Emerging Infectious Diseases.* 22(7):1318–1320, 2016.

CHILE. Ministerio de Salud de Chile. Departamento de Epidemiología. Virus Zika. Informe de Situación, 2014. Disponible em: http://www.sochinf.cl/sitio/templates/sochinf2008/documentos/2014/Informe_situacion_Zika_Isla_de_Pascua.pdf> Acesso em: 21 de abril de 2017.

CHRISTIANSON, A. C.; HOWSON, C. P.; MODELL, B. *The March of Dimes Global Report on Birth Defects: The Hidden Toll of Dying and Disabled Children.* White Plains, NY: March of Dimes Birth Defects Foundation; 2006.

CULJAT, M. et al. Clinical and Imaging Findings in an Infant with Zika Embryopathy. *Clinical Infectious Diseases.* 63(6):805–811, 2016.

DE OLIVEIRA-SZEJNFELD P. S. et al. Congenital brain abnormalities and Zika virus: what the radiologist can expect to see prenatally and postnatally. *Radiology.* (281):203–18, 2016.

DEL CAMPO, M. et al. The phenotypic spectrum of congenital Zika syndrome. *American Journal of Medical Genetics, Part A.* 173(4): 841–857, 2017.

DI CAVALCANTI, D. et al. Echocardiographic findings in infants with presumed congenital Zika syndrome: Retrospective case series study. *PLoS ONE.* 12(4):6–11, 2017.

DIAMOND et al. A mouse model of Zika virus pathogenesis. *Cell Host and Microbe.* 19(5):720-30, 2016.

DICK, G. W. A; KITCHEN, S. F.; HADDOW A. J. Zika virus: isolation and serological specificity. *Trans Roy Soc Trop Med Hyg.* 46(5):509-20, 1952.

DRIGGERS, R. W. et al. Zika virus infection with prolonged maternal viremia and fetal brain abnormalities. *New England Journal of Medicine.* 374(22):2142-50, 2016.

DUFFY, M. R. et al. Zika virus outbreak on Yap Island, Federated States of Micronesia. *N England J Med.* 360(24): 2536-43, 2009.

EUROPEAN CENTRE FOR DISEASE PREVENTION AND CONTROL. Rapid Communication, 2014. Disponível em www.eurosurveillance.org/content/10.2807/1560-7917.ES2014.19.14.20761. Acesso em abril de 2016.

EUROPEAN CENTRE FOR DISEASE PREVENTION AND CONTROL. Rapid Risk Assessment. Zika virus disease epidemic: potential association with microcephaly and Guillain–Barré syndrome. Fifth update, 11 April 2016. Stockholm: ECDC, 2016.

FARIA, N. R. et al. Zika virus in the Americas: Early epidemiological and genetic findings. *Science.* 352(6283), 2016.

FAYE, O.; DUPRESSOIR, A.; WEIDMANN, M.; NDIAYE, M.; ALPHA SALL, A. One-step RT-PCR for detection of Zika virus. *J Clin Virology.* 43(1):96-101, 2008.

FIOCRUZ. Fundação Oswaldo Cruz. Janeiro, 2016. Disponível em: <<https://portal.fiocruz.br/noticia/fiocruz-anuncia-inovacao-no-diagnostico-simultaneo-de-zika-dengue-e-chikungunya>>. Acesso em maio de 2018.

FONTOURA, F. C.; CARDOSO, M. V. L. M. L. Association between congenital malformation and neonatal and maternal variables in neonatal units of a Northeast Brazilian city. *Texto & Contexto – Enfermagem.* 23(4):907-14, 2014.

FORSEY J. T.; ELMASRY, O. A.; MARTIN, R. P. Patent arterial duct. *Orphanet J Rare Dis.* 4(1):1-9, 2009.

FOY, B. D. et al. Probable non-vector-borne transmission of Zika virus, Colorado, USA. *Emerg Infect Dis.* 17(5):880-882, 2011.

FREITAS, B. P.; DIAS, J. R. O.; PRAZERES, J. et al. Ocular findings in infants with microcephaly associated with presumed Zika virus congenital infection in Salvador, Brazil. *JAMA Ophthalmology.* 134:529-35, 2016.

GINIER, M. et al. Zika without symptoms in returning travellers: What are the implications? *Travel Med Infect Dis.* 12(1):16-20, 2016.

GULLAND, A. Zika virus is a global public health emergency, declares WHO. *The BMJ.* i657, 2016.

HANZLIK, E.; GIGANTE, J. Microcephaly. *Children.* 4(6):47, 2017.

HARRIS, S. R. Measuring head circumference: Update on infant microcephaly. *Can Fam Physician.* 61(8):680-4, 2015.

HAUG, C. J.; KIENY, M. P.; MURGUE, B. The Zika Challenge, *New England Journal of Medicine.* 374(19):1801-3, 2016.

HAYES, E. B. Zika virus outside Africa. *Emerg Infect Dis.* 12(9):1347-50, 2009.

HAZIN, N. A. et al. Computed tomographic findings in microcephaly associated with Zika virus. *N Engl J Med.* 374:2193-5, 2016.

HENRIQUES, C. M. P.; DUARTE, E.; GARCIA, L. P. *Epidemiol. Serv. Saúde.* 25(1), 2016.

HONEIN, M. A. et al. Birth defects among fetuses and infants of US women with evidence of possible Zika virus infection during pregnancy. *JAMA - Journal of the American Medical Association.* 317(1):59-68, 2017.

HOOPER, S. B. et al. Cardiovascular transition at birth: A physiological sequence. *Pediatric Research.* 77(5):608-614, 2015.

HOWSON, C. P.; KINNEY M. V.; LAWN, J. L. Born too soon: the global action report on preterm birth. Geneva: World Health Organization (WHO); 2012.

IOOS, S. et al. Current Zika virus epidemiology and recent epidemics. *Med Mal Infect.* 44(7): 302-7, 2014.

JACOBSON, A. G. Influences of ectoderm and endoderm on heart differentiation in the newt. *Dev Biol.* 2:138-54, 1960.

KALAMPOKAS, E. et al. Diagnosing Arthrogryposis Multiplex Congenita: A Review. *ISRN Obstetrics and Gynecology.* p. 1–6, 2012.

KARABATSOS, N. International catalogue of arboviruses including certain other viruses of vertebrates. 3rd ed. American Society of Tropical Medicine and Hygiene. p. 1147, 1985.

KLEBER, F. X. et al. Epidemiology of Myocardial Infarction Caused by Presumed Paradoxical Embolism via a Patent Foramen Ovale. *Circulation Journal.* 81(10):1484–1489, 2017.

KODO, K.; YAMAGISHI, H. A Decade of Advances in the Molecular Embryology and Genetics Underlying Congenital Heart Defects. *Circ J.* 75(October):2296-304, 2011.

KRAUER, F. et al. Zika Virus Infection as a Cause of Congenital Brain Abnormalities and Guillain–Barré Syndrome: Systematic Review. *PLoS Medicine.* 14(1):1–27, 2017.

KUNO, G.; CHANG G. J. Full-length sequencing and genomic of Bagaza, Kedougou and Zika virus. *Arch Virol.* 152(4): 687-96, 2007.

LEAL, M. DE C. et al. Sensorineural hearing loss in a case of congenital Zika virus. *Brazilian Journal of Otorhinolaryngology,* 2016.

LOPES N.; NOZAWA C.; LINHARES R. E. C. Características gerais e epidemiologia dos arbovírus emergentes no Brasil. *Rev Pan-Amaz Saude.* 5(3):55-64 2014.

- LUCEY, D. R.; GOSTIN, L. O. The emerging Zika pandemic: enhancing preparedness. *JAMA*. 315(9):865-6, 2016.
- MACIEL-GUERRA, A. T.; GUERRA-JUNIOR, G. Menino ou menina? Os distúrbios da diferenciação do sexo. In Rubio; 2010.
- MANDY, G. T.; WEISMAN, L. E., KIM, M. S. Infants with fetal (intrauterine) growth restriction [Internet]. UpToDate; 2014. Disponível em: <<http://www.uptodate.com/contents/small-for-gestational-age-infant>> Acesso em 12 de novembro de 2018.
- MARTINES, R. B. et al. Pathology of congenital Zika syndrome in Brazil: a case series. *Lancet*. 388(10047):898–904, 2016.
- MEHRJARDI, M. Z. et al. Neuroimaging findings of Zika virus infection: a review article. *Jpn J Radiol*. 34:765-70, 2016.
- MEHRJARDI, M. Z. et al. Neuroimaging findings of congenital Zika virus infection: a pictorial essay. *Jpn J Radiol*. 35:89-94, 2017.
- MELO, A. S. O. et al. Zika virus intrauterine infection causes fetal brain abnormality and microcephaly: tip of the iceberg? *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology*. 47(1):6-7, 2016.
- MIRANDA, C. H. et al. Evaluation of Cardiac Involvement During Dengue Viral Infection. *Clin Infect Dis*. 57(6):812-9, 2013.
- MIRANDA, H. O.; COSTA, M. C.; FRAZÃO, M. A. M. et al. Expanded spectrum of congenital ocular findings in microcephaly with presumed Zika infection. *Ophthalmology*: 123:1788-94, 2016.
- MOJADIDI, M. K. et al. Patent foramen ovale: Unanswered questions. *Eur J Intern Med*. 26(10):743-51, 2015.
- MONLLEÓ, I. L. et al. Prevalence of genital abnormalities in neonates. *J Pediatr*. 88(6):489-95, 2012.
- MOORE, C. A. et al. Characterizing the pattern of anomalies in congenital Zika syndrome for pediatric clinics. *JAMA Pediatr*. 171:288-95, 2017.

MORTON, S. U.; BRODSKY, D. Fetal Physiology and the Transition to Extrauterine Life. *Clinics in Perinatology*. 43(3):395–407, 2016.

MUJICA O. J.; HAEBERER, M.; TEAGUE, J.; SANTOS-BURGOA, C., GALVÃO, L. A. C. Health inequalities by gradients of access to water and sanitation between countries in the Americas, 1990 and 2010. *Rev Panam Salud Publica*. 38(5):347-54, 2015.

MUSSO, D. et al. Potential for Zika virus transmission through blood transfusion demonstrated during an outbreak in French Polynesia, November 2013 to February 2014. *Euro Surveill*. 19(14), 2014.

MUSSO, D. et al. Potential sexual transmission of Zika virus. *Emerg Infect Dis*. 2(21):359-61, 2015.

NUNES, M. L. et al. Microcephaly and Zika virus: a clinical and epidemiological analysis of the current outbreak in Brazil. *J Pediatr*. 92:230-40, 2016.

OEHLER, E. et al. Zika virus infection complicated by Guillain-Barré syndrome-case report, French Polynesia, December 2013. *Euro Surveill*. 19(9), 2014.

OLIVEIRA, M. A. S. et al. Zika virus intrauterine infection causes fetal brain abnormality and microcephaly: tip of the iceberg? *Ultrasound Obstet Gynecol*. 47(1):6-7, 2016.

OLSON, J. G. et al. Zika virus, a cause of fever in Central Java, Indonesia. *Trans R Soc Trop Med Hyg*. 75(3):389-93, 1981.

OSTER, M. E.; RIEHLE-COLARUSSO, T.; CORREA A.. An update on cardiovascular malformations in congenital rubella syndrome. *Birth Defects Res Part A - Clin Mol Teratol*. 88(1):1–8, 2010.

OSTER, A. M. et al. Interim Guidelines for Prevention of Sexual Transmission of Zika Virus – United States, 2016. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 65(5):120-1, 2016.

PAHO/WHO. Pan American Health Organization/World Health Organization. Zika Epidemiological Update – 14 April 2016. Washington, D.C.: PAHO/WHO, 2016.

PAN AMERICAN HEALTH ORGANIZATION, P. Zika - Epidemiological Update - 25 Aug 2017. p. 1–5, 2017.

PASTORA, N. et al. Microcephaly-lymphedema-chorioretinal dysplasia associated with pachymicrogyria and atrophy of the cerebellar vermis: an integration of brain-ocular migration disorders. *Ophthalmic Genet.* 33(2):116-8, 2012.

PIERSON, T. C.; GRAHAM, B. S. Zika virus: immunity and vaccine development. *Cell*, 167(3):625-31, 2016.

PORTAL BRASIL. Cidadania e justiça: benefício para pessoas com deficiência e idosos também pode ajudar em casos de microcefalia, 2016. Disponível em: <<http://www.brasil.gov.br/cidadania-e-justica/2016/01/entenda-como-funciona-o-beneficio-de-prestacao-continuada>> Acesso em 16 de outubro de 2016.

POSSAS, C. et al. Zika puzzle in Brazil: Peculiar conditions of viral introduction and dissemination - A review. *Memorias do Instituto Oswaldo Cruz.* 112(5):319–327, 2017.

RIBEIRO, B. N. F. et al, Síndrome congênita pelo vírus Zika e achados de neuroimagem: o que sabemos até o momento? *Radiol Bras.* 50(5):314–322, 2017.

RIBEIRO, I. G. et al. Microcephaly in Piauí, Brazil: descriptive study during the Zika virus epidemic, 2015-2016. *Epidemiol. Serv. Saude.* 27(1):1-11, 2018.

SCHULER-FACCINI, L.; RIBEIRO, E. M.; FEITOSA, I. M. L. et al. Possible association between Zika virus infection and microcephaly. *Morbidity and Mortality Weekly Report.* 65(3):59–62, 2016.

SEILER, C. Patent foramen ovale (PFO): Is there life before death in the presence of PFO? *European Journal of Clinical Investigation.* 45(8):875–882, 2015.

SILVA, A. Differential diagnosis of pathological intracranial calcifications in patients with microcephaly related to congenital Zika virus infection. *Radiol Bras.* 51(4):268-78, 2018.

SINGH, H. S.; KATCHI, F.; NAIDU, S. S. PFO Closure for Cryptogenic Stroke: A Review and Clinical Treatment Algorithm. *Cardiol Rev.* 25(4):147-57, 2017.

SOUSA, A. Q. et al. Postmortem findings for 7 neonates with congenital Zika virus infection. *Emerging Infectious Diseases.* 23(7):1164–1167, 2017.

STEINBERG, D. H. et al. Patent foramen ovale closure: past, present and future. p. 881-91, 2007.

SUMMERS, D. J.; ACOSTA, R. W.; ACOSTA, A. M. Zika Virus in an American Recreational Traveler. *J Travel Med.* 22(5):338-340, 2015.

SUN, Y.-P.; HOMMA, S. Patent Foramen Ovale and Stroke. *Circulation Journal.* 80(8):1665–1673, 2016.

TEIXEIRA, M. P. C.; QUEIROGA, T. P. R.; MESQUITA, M. A. Frequency and risk factors for the birth of small-for-gestational-age newborns in a public maternity hospital. *Einstein.* 14(3):317-23, 2016.

VAN DER LINDEN, V. et al. Congenital Zika syndrome with arthrogryposis: Retrospective case series study. *BMJ (Online).* v. 354, 2016.

VENTURA, C. V; MAIA, M.; BRAVO-FILHO, V.; GOIS, A. L.; BELFORT JR, R. Zika virus in Brazil and macular atrophy in a child with microcephaly. *Lancet.* 387(10015):228, 2016.

VENTURA, C. V. et al. Ophthalmological findings in infants with microcephaly and presumable intra-uterus Zika virus infection. *Arquivos Brasileiros de Oftalmologia.* 79(1):1–3, 2016.

VENTURI, G. et al. An autochthonous case of Zika due to possible sexual transmission, Florence, Italy, 2014. *Euro Surveill.* 21(8), 2016.

VICTORA, C. G. et al. Microcephaly in Brazil: how to interpret reported numbers?. *Lancet.* 387:621-4, 2016.

WEBER, T. R. Umbilical and other abdominal wall hernias. In: Holcomb III, G. W. e Murphy J. P. *Ascraft's Pediatric Surgery*. p. 6637-40, 2010.

WEERAKOON, K. G. et al. Histopathological diagnosis of myocarditis in a dengue outbreak in Sri Lanka, 2009. *BMC Res Notes*. 4:268, 2011.

WERNER, H. et al. First trimester intrauterine Zika virus infection and brain pathology: prenatal and postnatal neuroimaging findings. *Prenat Diagn*. 36:785-9, 2016.

WOODS, C. G., PARKER, A. Investigating microcephaly. *Arch Dis Child*. 98:707-13, 2013.

ZANLUCA, C. et al. First report of autochthonous transmission of Zika virus in Brazil. *Mem Inst Oswaldo Cruz*. 110(4):569-72, 2015.

ANEXO A**HOSPITAL UNIVERSITÁRIO DA UNIVERSIDADE FEDERAL DE SERGIPE
UNIDADE DE ATENÇÃO À CRIANÇA E AO ADOLESCENTE - EBSEH****ORIENTAÇÕES AO ATENDIMENTO AOS RECÉM-NASCIDOS E LACTENTES COM
MICROCEFALIA**

Todo paciente com suspeita ou confirmação de microcefalia nascido nos últimos 12 meses e proveniente de cidades (residentes) do interior do estado de Sergipe deverão ser encaminhados ao Hospital Universitário da UFS.

Recém-nascido, entre 37 e 42 semanas de gestação, com perímetro cefálico aferido ao nascimento igual ou menor que 32 cm OU recém-nascido, com menos de 37 semanas de gestação, com perímetro cefálico aferido ao nascimento, igual ou menor que o percentil 3 (dois desvios padrão) considerada a curva de crescimento de Fenton

PRIMEIRO ATENDIMENTO:

Avaliação clínica pelo pediatra do hospital, qualquer que seja a sua especialidade. Se há o diagnóstico de microcefalia (conforme as definições supracitadas), proceder da seguinte forma:

- 1) Preenchimento da ficha "Investigação e resposta ao aumento de ocorrências de microcefalia no Brasil" (ANEXO 1).
- 2) Solicitar ultrassonografia transfontanela ou tomografia de crânio sem contraste.
- 3) Solicitar exames laboratoriais da criança: hemograma; TGO; TGP; ureia; creatinina; teste rápido para sífilis e/ou VDRL; sorologias (IgG e IgM) para Zikavirus, Chikungunya, Dengue, Citomegalovirus, Rubéola, Toxoplasmose e Parvovirus B19).
- 4) Solicitar exames para a mãe da criança: sorologias (IgG e IgM) para Zikavirus, Chikungunya, Dengue, Citomegalovirus, Rubéola, Toxoplasmose e Parvovirus B19).
- 5) Avaliação oftalmológica com exame de fundo de olho.
- 6) Após as orientações e intervenções educacionais e terapêuticas cabíveis ao caso (consulta de puericultura), marcar o paciente para o primeiro atendimento no ambulatório de "microcefalias" (a AGENDA ficará disponível com as funcionárias do balcão).
- 7) Separar o prontuário junto com a investigação (ANEXO 1) e entregar na recepção (balcão da pediatria).

ATENDIMENTOS SECUNDÁRIOS:

Seguirá um protocolo específico, multidisciplinar (ANEXO 2), com consultas a cada 30 dias ou menos, devendo as consultas com o médico pediatra da puericultura serem marcadas, na medida do possível, no intervalo entre 3 dias antes e após o dia de nascimento (por exemplo: criança que nasceu em 5 de maio, deverá ter consultas mensais entre os dias 2 e 8 de cada mês).

Aracaju, 17 de dezembro de 2015

Marco Antonio Valadares Oliveira
Chefe da Unidade de Atenção à Criança e ao Adolescente
EBSEH - HU – UFS

ANEXO B

**COMUNICADO À SOCIEDADE SOBRE O MUTIRÃO DE ATENDIMENTO ÀS CRIANÇAS COM
SUSPEITA DE MICROCEFALIA NO ESTADO DE SERGIPE
Aracaju, 14 de dezembro de 2015**

1- Onde será realizado o atendimento aos bebês? Qual o horário de atendimento?

NO AMBULATÓRIO DE PEDIATRIA DO HOSPITAL UNIVERSITÁRIO DA UFS.

2- Qual a previsão de quantidade de crianças a serem atendidas? Elas possuem suspeita de microcefalia ou já são casos confirmados?

FORAM CONVOCADAS 61 CRIANÇAS DE DIVERSOS MUNICÍPIOS DO ESTADO.

3- Quais são as especialidades dos profissionais que realizarão o atendimento? São todos do Hospital Universitário?

MÉDICOS PEDIATRAS E MÉDICOS INFECTOLOGISTAS, ALÉM DA PRESENÇA DE FISIOTERAPEUTA, FONOAUDIÓLOGO, PSICÓLOGO, ASSISTENTE SOCIAL E ENFERMEIROS.

4- Serão realizados exames nas crianças? Quais?

NESSE PRIMEIRO MOMENTO A AVALIAÇÃO SERÁ ESSENCIALMENTE CLÍNICA, MAS TAMBÉM SERÁ COLHIDO MATERIAL PARA EXAMES LABORATORIAIS, ALÉM DO AGENDAMENTO COM NEUROPEDIATRA, ULTRASSONOGRRAFIA TRANSFONTANELA, ECOCARDIOGRAFIA, AVALIAÇÃO OFTALMOLÓGICA E ESTIMULAÇÃO PRECOCE, ALÉM DE OUTRAS DEMANDAS QUE EVENTUALMENTE APAREÇAM.

5- De que acreditamos que HU e este mutirão irá beneficiar as crianças com confirmação de microcefalia?

ALÉM DE SER O HOSPITAL UNIVERSITÁRIO O LOCAL MAIS APROPRIADO PARA O EXERCÍCIO DO TRIPÉ ASSISTÊNCIA-ENSINO-PESQUISA, SERÁ MAIS UMA OPORTUNIDADE DESTA INSTITUIÇÃO, INDEPENDENTE DOS ACORDOS FIRMADOS NA GESTÃO PÚBLICA, REAFIRMAR A SUA IMPORTÂNCIA NO CONTEXTO ASSISTENCIAL DA SAÚDE PÚBLICA NO ESTADO DE SERGIPE.

6- Qual a importância do diagnóstico e tratamento precoce para que estas crianças consigam ter uma vida mais saudável mesmo com a condição da microcefalia?

PRIMEIRO, É NECESSÁRIO QUE SE FAÇA A CONFIRMAÇÃO CLÍNICA E POR EXAME DE IMAGEM DA MICROCEFALIA E DE EVENTUAIS MALFORMAÇÕES ASSOCIADAS A ELA. A INVESTIGAÇÃO ETIOLÓGICA DA MICROCEFALIA SEMPRE FOI ALVO DE ESTUDO NA PRÁTICA MÉDICA. A DIFERENÇA AGORA É, SOBRETUDO, O NÚMERO ELEVADO DE CASOS E O NOVO AGENTE ETIOLÓGICO POTENCIALMENTE ENVOLVIDO. A PARTIR DO DIAGNÓSTICO PRECISO E DAS ALTERAÇÕES CLÍNICAS A ELE ASSOCIADAS, TEREMOS QUE PARTIR PARA UM SEGUNDO MOMENTO, COM A ELABORAÇÃO DE PERSPECTIVAS PROGNÓSTICAS E TERAPÊUTICAS PARA CADA CASO; BUSCANDO MINIMIZAR OS EFEITOS DELETÉRIOS PARA ESSES PACIENTES E OTIMIZANDO A SUA INSERÇÃO NO CONTEXTO FAMILIAR E SOCIAL.

ANEXO C

**HOSPITAL UNIVESITÁRIO DA UNIVERSIDADE FEDERAL DE SERGIPE****UNIDADE DE ATENÇÃO À CRIANÇA E AO ADOLESCENTE / EBSERH**

À Superintendência do HU-UFS, com cópia para: Gerência de Atenção à Saúde; Gerência de Ensino e Pesquisa; Gerência Administrativa; Unidade de Comunicação Social; Divisão de Gestão de Cuidados; Divisão de Apoio Diagnóstico e Terapêutico; Divisão Médica; Departamento de Medicina.

RELATÓRIO ASSISTENCIAL

No dia 17 de dezembro de 2015, ocorreu neste Hospital Universitário o atendimento a 54 crianças com o diagnóstico prévio de microcefalia. Essa assistência ocorreu após uma convocação, por iniciativa desta Unidade de Atenção à Criança e ao Adolescente e via Secretaria de Estado da Saúde, de 61 mães e seus respectivos filhos com registro de perímetro cefálico inferior ou igual a 33 cm (quando recém-nascido a termo) ou perímetro cefálico inferior a 2 desvios-padrões negativos pela curva de Fenton (quando recém-nascido prematuro).

Neste primeiro momento, que teve a intenção principal de acolhimento dessas famílias, foi realizada a primeira consulta de puericultura (rotina) por uma equipe de pediatras, residentes e alunos da pediatria deste hospital. Das 54 crianças atendidas, apenas uma não constava na lista de convocação e compareceu por demanda familiar espontânea. Esta criança já é acompanhada no serviço de “follow-up” da Hildete Falcão Batista, tem idade superior a um ano e com etiologia não infecciosa relacionada ao diagnóstico de microcefalia. Além desta, 14 outras crianças já fazem acompanhamento regular no mesmo serviço de “follow-up”. Sendo assim, 39 crianças deste primeiro dia de atendimento serão assistidas de forma continuada e integral neste hospital.

Todas essas crianças, sem exceção, saíram desta primeira consulta já com o agendamento de retorno à segunda consulta da puericultura, além de já marcadas a avaliação oftalmológica, a realização de ecocardiografia e a ultrassonografia transfontanela. Foram colhidos exames

laboratoriais (inclusive sorologias) das crianças e das mães, conforme orienta o protocolo do Ministério da Saúde (dezembro de 2015). Como pendências a serem resolvidas com a equipe interdisciplinar, ficaram a avaliação e seguimento com equipes de fisioterapia, fonoaudiologia e terapia ocupacional, além da neuropediatria, psicologia e serviço social.

A partir do dia 07 de janeiro, um grupo de cerca de 10 crianças retornarão a cada quinta-feira para o seguimento programado. Contudo, a que se criar condições para a demanda dos novos casos que venham a surgir. Inquestionável é que um novo serviço é criado e o Hospital Universitário, que de forma admirável cumpriu o seu papel até então, necessita estabelecer parcerias com a gestão da saúde municipal e estadual a fim de criar fluxos que garantam a melhor assistência a essas crianças.

Agradecimentos especiais a serem feitos à Superintendência deste Hospital Universitário, na pessoa da Professora Dra. Ângela Maria da Silva, Enfermeira Dra. Ana Paula Lemos, MSc. Flávia Costa e toda a sua equipe do Laboratório de Análises Clínicas, Dra. Iza Lobo, Dra. Márcia Lima, Professor Dr. Jader de Farias, Professor Dr. Valter Joviniano, Jornalista Andreza Azevedo, além de todos que diretamente contribuíram no primeiro dia de acolhimento e atendimentos dessas crianças: pediatras Professora Dra. Eleonora Ramos, MSc. Roseane Porto, MSc. Sarah Fontes, Professor Emanuel Costa, Michelle Loyola, residente de pediatria do HU-UFS Nayane Pacheco e Carla Vanessa, recém-graduada em Medicina Susana Cendón, discente Nathalie Serejo e aos colaboradores externos ao serviço: voluntário Odontólogo Lucas Brito e Enfermeira Sanitarista Mércia Feitosa (SES-SE).

Aracaju, 04 de janeiro de 2016

Marco Antonio Valadares Oliveira
Chefe da Unidade de Atenção à Criança / EBSEH
Hospital Universitário - UFS

ANEXO D

INFORME EPIDEMIOLÓGICO Nº 03/2015 – SEMANA EPIDEMIOLÓGICA 48 (29/11/2015 A 05/12/2015)

MONITORAMENTO DOS CASOS DE MICROCEFALIAS NO BRASIL

Este informe do COES – Microcefalias visa documentar e divulgar informações atualizadas sobre a situação epidemiológica da microcefalia no Brasil, com foco na investigação e resposta à alteração do padrão de ocorrência desta doença no país.

Situação epidemiológica atual

Até 5 de dezembro de 2015, foram notificados à SVS/MS 1.761 casos suspeitos de microcefalia, identificados em 422 municípios, em 14 unidades da federação. Ressalta-se que todos os casos notificados se enquadraram na definição estabelecida na Nota Informativa N.º 01/2015, tratando-se de casos suspeitos e que ainda precisam ser investigados e classificados. Entre o total de casos, foram notificados 19 óbitos suspeitos, sendo 17 em estados da região Nordeste (Bahia, Ceará, Maranhão, Paraíba, Piauí, Rio Grande do Norte e Sergipe) e 2 no Rio de Janeiro. A distribuição dos casos notificados à SVS/MS até a SE 48/2015 encontra-se na Tabela 1, estratificada por número de municípios e estado de residência.

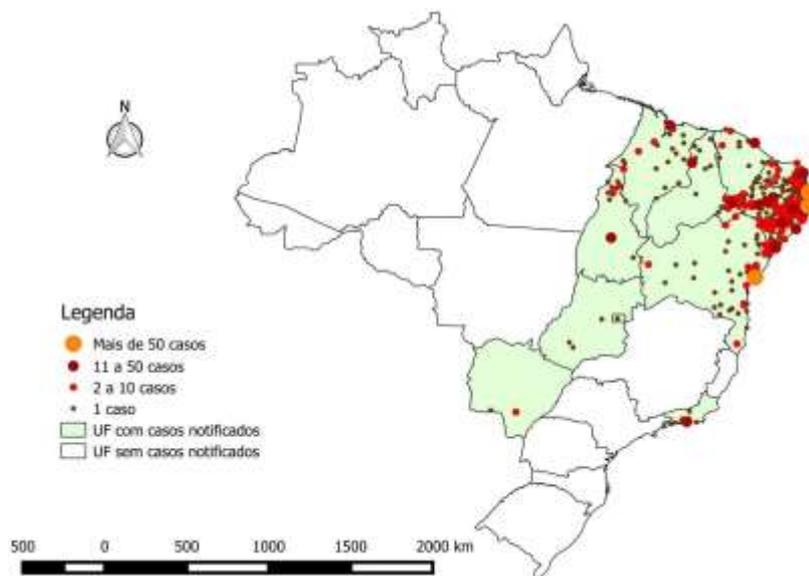
Tabela 1 – Distribuição dos casos suspeitos de microcefalia notificados à SVS/MS até a semana epidemiológica 48, por número de municípios e estado de residência. Brasil, 2015.

| Unidade da Federação | Municípios com casos suspeitos | Casos suspeitos notificados | | Óbitos suspeitos (n) |
|----------------------|--------------------------------|-----------------------------|------------|----------------------|
| | | n | % | |
| Centro-Oeste | | | | |
| Distrito Federal | 1 | 1 | 0.1 | - |
| Goiás | 3 | 3 | 0.2 | - |
| Mato Grosso do Sul | 2 | 9 | 0.5 | - |
| Nordeste | | | | |
| Alagoas | 31 | 81 | 4.6 | - |
| Bahia | 47 | 180 | 10.2 | 2 |
| Ceará | 20 | 40 | 2.3 | 1 |
| Maranhão | 20 | 37 | 2.1 | 1 |
| Paraíba | 56 | 316 | 17.9 | 1 |
| Pernambuco | 142 | 804 | 45.7 | - |
| Piauí | 11 | 36 | 2.0 | 1 |
| Rio Grande do Norte | 37 | 106 | 6.0 | 7 |
| Sergipe | 33 | 96 | 5.5 | 4 |
| Norte | | | | |
| Tocantins | 11 | 29 | 1.6 | - |
| Sudeste | | | | |
| Rio de Janeiro | 8 | 23 | 1.3 | 2 |
| BRASIL | 422 | 1.761 | 100 | 19 |

Fonte: Ministério da Saúde e Secretarias Estaduais de Saúde (atualizado em 5/12/2015). Dados sujeitos a alteração.

A Figura 1 mostra a distribuição espacial dos municípios com casos suspeitos de microcefalia notificados até a SE 48/2015. Observa-se uma concentração dos casos na região Nordeste, sendo que Recife, João Pessoa e Salvador são os municípios que apresentam mais de 50 casos suspeitos notificados.

Figura 1 – Distribuição espacial dos 422 municípios com casos suspeitos de microcefalia notificados até a semana epidemiológica 48. Brasil, 2015.



Fonte: Ministério da Saúde e Secretarias Estaduais de Saúde (atualizado em 5/12/2015). Dados sujeitos a alteração.

Mudança no critério de classificação

Em 8 de dezembro de 2015, a Secretaria de Vigilância em Saúde (SVS) do Ministério da Saúde divulgou o “Protocolo de Vigilância e Resposta à Ocorrência de Microcefalia Relacionada à Infecção pelo Vírus Zika”, com o objetivo subsidiar os profissionais de saúde e as áreas técnicas de vigilância em saúde com informações gerais, orientações específicas e diretrizes relacionadas às ações de vigilância da ocorrência de microcefalia em todo território nacional.

O referido protocolo, construído conjuntamente entre o Ministério da Saúde do Brasil e especialistas de diversas áreas da medicina, epidemiologia, estatística, geografia e laboratório, além de representantes das Secretarias de Saúde de Estados e Municípios afetados, norteará as condutas a serem adotadas pelos serviços de saúde em relação aos casos suspeitos e/ou confirmados de microcefalia relacionados ao vírus Zika.

Visando aprimorar a vigilância da microcefalia relacionada à infecção pelo vírus Zika, as definições de casos foram ampliadas para identificação de outras situações durante a gestação e no pós-parto. A partir da publicação desse protocolo, as

vigilâncias dos estados e municípios deverão realizar a detecção de casos de:

- a. gestante com possível infecção pelo vírus Zika durante a gestação;
- b. feto com alterações do SNC possivelmente relacionada à infecção pelo vírus Zika durante a gestação;
- c. aborto espontâneo decorrente de possível associação com infecção pelo vírus Zika, durante a gestação;
- d. natimorto decorrente de possível infecção pelo vírus Zika durante a gestação;
- e. recém-nascido vivo (RNV) com microcefalia possivelmente associada a infecção pelo vírus Zika, durante a gestação.

Essas definições foram baseadas em evidências científicas, na literatura internacional, em parâmetros da Organização Mundial da Saúde (OMS), em análise das curvas de sensibilidade e especificidades dos casos registrados até o momento e teve apoio de especialistas nas diversas áreas médicas, da Sociedade Brasileira de Genética Médica, com o suporte da equipe do SIAT (Sistema Nacional de Informação sobre Agentes Teratogênicos).

O Ministério da Saúde ressalta que todos os casos suspeitos notificados até 7 de dezembro de 2015, que tiverem PC entre 32.1 cm e 33 cm, devem ser investigados e classificados. Serão excluídos para finalidade de vigilância, todos os casos que, após revisão da aferição das medidas, dos exames ou do critério de enquadramento, não estejam contemplados nas definições estabelecidas para relação com infecção pelo vírus Zika. No entanto, todas as crianças devem ser acolhidas e acompanhadas de acordo com os protocolos clínicos.

Tendo em vista as várias lacunas ainda existentes acerca da infecção pelo vírus Zika, sua patogenicidade, as características clínicas e potenciais complicações decorrentes da infecção causada por esse agente, deve ser ressaltado que as informações e recomendações divulgadas no protocolo são passíveis de revisão e mudanças frente a eventuais incorporações de novos conhecimentos e outras evidências, bem como da necessidade de adequações das ações de vigilância em cenários epidemiológicos futuros.

Recomendações

O “Protocolo de Vigilância e Resposta à Ocorrência de Microcefalia Relacionada à Infecção pelo Vírus Zika” apresenta uma série de medidas de prevenção e controle direcionadas aos gestores, profissionais de saúde e à população em geral. O mesmo encontra-se disponível no endereço j.mp/protocolo_microcefalia.

ANEXO E

REGISTRO DE EVENTOS EM SAÚDE PÚBLICA - RESP
MICROCEFALIASMinistério da
Saúde

NOTIFICAÇÃO DE OCORRÊNCIA DE MICROCEFALIA

1. DATA DA NOTIFICAÇÃO: ___/___/___

DADOS DE IDENTIFICAÇÃO DA GESTANTE OU PUÉRPERA

2. NOME DA MÃE: _____

3. NÚMERO DO PRONTUÁRIO: _____

4. TIPO DE DOCUMENTO: [] CPF [] CARTÃO SUS
[] CARTEIRA DE IDENTIDADE (RG) [] SEM DOCUMENTO

5. NÚMERO DO CARTÃO SUS, CPF OU RG: _____

6. DATA DE NASCIMENTO DA MÃE: ___/___/___

7. IDADE DA MÃE: _____

8. UF DE RESIDÊNCIA: _____

9. MUNICÍPIO DE RESIDÊNCIA: _____

10. BAIRRO: _____

11. CEP: _____

12. LOGRADOURO (RUA, AVENIDA...): _____

13. NÚMERO: _____

14. PONTO DE REFERÊNCIA: _____

15. TELEFONE DDD: _____

16. TELEFONE: _____ - _____

IDENTIFICAÇÃO RECÉM-NASCIDO OU LACTENTE

17. NOME DO RN OU LACTENTE: _____

18. SEXO: [] 1. MASCULINO [] 2. FEMININO [] 3. INDETERMINADO [] 9. NÃO INFORMADO

19. DATA DE NASCIMENTO: ___/___/___

20. PESO (GRAMA): _____

21. COMPRIMENTO (CM): _____

22. NÚMERO DA DECLARAÇÃO DE NASCIDO VIVO: _____

23. NÚMERO DA DECLARAÇÃO DE ÓBITO: _____

GESTAÇÃO E PARTO

24. DETECÇÃO DE MICROCEFALIA NO PERÍODO: [] INTRAUTERINO [] PÓS-PARTO

25. IDADE GESTACIONAL NA
DETECÇÃO DA MICROCEFALIA
(EM SEMANAS): _____

26. CLASSIFICAÇÃO DO RN DE ACORDO COM A IDADE GESTACIONAL:

[] 1. PRÉ-TERMO [] 2. TERMO [] 3. PÓS-TERMO [] NÃO SE APLICA (AINDA GESTANTE)

27. TIPO DE GRAVIDEZ:

[] ÚNICA [] DUPLA [] TRIPLA [] >3

28. PERÍMETRO CEFÁLICO (CM) –

TERMO: _____

29. PERÍMETRO CEFÁLICO (DESVIO
PADRÃO) – PRÉ TERMO: _____

30. DIÂMETRO CEFÁLICO (CM) SE DETECTADO NO INTRAÚTERO: _____

DADOS CLÍNICOS E EPIDEMIOLÓGICOS DA MÃE

31. APRESENTOU FEBRE
DURANTE A GESTAÇÃO:
[] SIM [] NÃO
[] NÃO SABE

32. APRESENTOU EXANTEMA DURANTE A GESTAÇÃO:

[] 1. SIM, NO 1º TRIMESTRE [] 2. SIM, NO 2º TRIMESTRE [] 3. SIM, NO 3º TRIMESTRE [] 4.
SIM, MAS NÃO LEMBRA A DATA OU PERÍODO GESTACIONAL [] 5. NÃO APRESENTOU EXANTEMA []
NÃO SABE33. REALIZOU EXAME PARA, PELO MENOS, UM DOS STORCH (SÍFILIS,
TOXOPLASMOSE, OUTROS RUBÉOLA, CITOMEGALOVÍRUS E HERPES
VÍRUS) NA GESTAÇÃO OU PÓS-PARTO:
[] 1. SIM [] 2. NÃO [] 3. NÃO SABE34. REALIZOU EXAME PARA DENGUE,
CHIKUNGUNYA OU ZIKA VÍRUS, NA GESTAÇÃO
OU PÓS-PARTO:
[] 1. SIM [] 2. NÃO [] 3. NÃO SABE

| LOCAL DE OCORRÊNCIA DO PARTO/MATERNIDADE | | |
|---|-----------------------------|----------------------|
| 35. CÓDIGO DO ESTABELECIMENTO DE SAÚDE (CNES): _____ | 36. UF: _____ | 37. MUNICÍPIO: _____ |
| 38. ESTABELECIMENTO DE SAÚDE (HOSPITAL, MATERNIDADE ETC): _____ | | |
| 39. ENDEREÇO DO ESTABELECIMENTO (RUA, TRAVESSA, AV, BAIRRO ETC.): _____ | | |
| 40. TELEFONE DDD: _____ | 41. TELEFONE: _____ - _____ | |
| DADOS DO NOTIFICADOR | | |
| 42. NOME DO NOTIFICADOR: _____ | | |
| 43. E-MAIL: _____ | | |
| 44. TELEFONE DDD: _____ | 45. TELEFONE: _____ - _____ | |
| INFORMAÇÕES COMPLEMENTARES | | |
| <p>INSTRUÇÃO: informe o resultado dos exames laboratoriais realizados para STORCH (sífilis, toxoplasmose, outras doenças infecciosas, rubéola, citomegalovírus ou herpes vírus); informe se foi testado para dengue, chikungunya ou zika vírus; se o médico suspeitou clinicamente de zika vírus ou outras infecções durante a gestação; se usou medicamentos durante a gestação - quais; se é usuária de drogas - quais e frequência; conclusão do laudo de exames de imagem (ultrassom, ressonância, tomografia) e informe se há presença de calcificações na imagem ou outra informação relevante.</p> | | |
| 46. INFORMAÇÕES COMPLEMENTARES | | |

ANEXO F

**QUESTIONÁRIO DE INVESTIGAÇÃO DE CASOS SUSPEITOS DE MICROCEFALIA
RELACIONADA A INFECÇÃO PELO VÍRUS ZIKA**

Dados do serviço de saúde

Tipo: Hospital público Hospital particular Hospital filantrópico Domicílio Outros. Se outros, especificar: _____

Identificação do serviço de saúde: _____

Município de ocorrência: _____

Prontuário: _____ RESP: _____

Dados do recém-nascido**Informações gerais**

Data da ocorrência do parto: ___ / ___ / ____

Sexo: Masculino Feminino Indeterminado Idade gestacional: _____ semanas _____ dias

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

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

Tipo de parto: Normal (Vaginal) Fórceps Cesáreo

Ocorreu dano perinatal? Sim Não - Se sim, qual: Anóxico Isquêmico hemorrágico traumático outros, especificar: _____

Exame físico ao nascer

| | | | |
|------------------|----------------|--------------------------|--------------------------|
| Peso (g): | Estatura (cm): | Perímetro cefálico (cm): | Perímetro torácico (cm): |
| Índice de Apgar: | 1º min: | 5º min: | 10º min: |

Presença de outras malformações: Sim Não

Se sim, especificar:

Aparelho circulatório

Aparelho respiratório

Aparelho digestivo

Órgãos genitais

Aparelho osteomuscular

Descreva a malformação encontrada: _____

Houve outros achados clínicos? Sim Não - Se sim, especificar:

icterícia

hidropisia

petéquias

anemia

rinite muco-sanguinolenta

plaquetopenia

esplenomegalia

hepatomegalia

convulsões

alterações ósseas

lesões cutâneas

outras, especificar: _____

choro ao manuseio

pseudoparalisia

Exames inespecíficos

Hemograma (considerar o primeiro): Sim Não - Data da realização: ___ / ___ / ____

| Hb (mg/dl) | Ht (%) | Leucócitos (mm ³) | Bastonetes (%) | Segmentados (%) | Monócitos (%) | Linfócitos (%) | Plaquetas (mm ³) | Glicose (mg/dl) |
|------------|--------|-------------------------------|----------------|-----------------|---------------|----------------|------------------------------|-----------------|
| | | | | | | | | |

Punção líquórica: [] Sim [] Não – Data da realização: ___ / ___ / ____

Aspecto: [] Límpido [] Purulento [] Hemorrágico [] Turvo [] Xantocrômico [] Outros [] Ignorado

| Hemácias (mm ³) | Leucócitos (mm ³) | Bastonetes (%) | Segmentados (%) | Monócitos (%) | Linfócitos (%) | Proteínas (mg/dl) | Cloro (mg/dl) | Glicose (mg/dl) |
|-----------------------------|-------------------------------|----------------|-----------------|---------------|----------------|-------------------|---------------|-----------------|
| | | | | | | | | |

Exames etiológicos

Atenção! Preencher os resultados conforme a legenda:

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

| Agente | Amostra | Data coleta | IgM | IgG | PCR |
|-----------------|------------|-------------|--------------|-----------|-------------|
| Rubéola | Soro do RN | | | | |
| | Líquor | | | | |
| | Urina | | | | |
| Agente | Amostra | Data coleta | IgM | IgG | PCR |
| Citomegalovírus | Soro do RN | | | | |
| | Líquor | | | | |
| | Urina | | | | |
| Agente | Amostra | Data coleta | IgM | IgG | PCR |
| Herpes vírus | Soro do RN | | | | |
| | Líquor | | | | |
| | Urina | | | | |
| Agente | Amostra | Data coleta | IgM | IgG | PCR |
| Parvovírus | Soro do RN | | | | |
| | Líquor | | | | |
| | Urina | | | | |
| Agente | Amostra | Data coleta | IgM | IgG | PCR |
| Toxoplasmose | Soro do RN | | | | |
| | Líquor | | | | |
| | Urina | | | | |
| Agente | Amostra | Data coleta | Resultado | Titulação | Treponêmico |
| Sífilis | Soro do RN | | | 1: | |
| | Líquor | | | 1: | |
| | Urina | | | 1: | |
| Agente | Amostra | Data coleta | Teste rápido | Sorologia | WB |
| HIV | Soro do RN | | | | |
| Agente | Amostra | Data coleta | IgM | IgG | PCR |
| Zika vírus | Soro do RN | | | | |
| | Líquor | | | | |
| | Urina | | | | |
| Agente | Amostra | Data coleta | IgM | IgG | PCR |
| Chikungunya | Soro do RN | | | | |
| | Líquor | | | | |
| | Urina | | | | |
| Agente | Amostra | Data coleta | IgM | IgG | PCR |
| Dengue | Soro do RN | | | | |
| | Líquor | | | | |
| | Urina | | | | |

Exames de imagemTomografia craniana: Sim Não Aguardando – Se sim, data da realização: __/__/__Resultado: Normal calcificações isencéfalia atrofia cerebral ventriculomegalia suturas calcificadas
 outras, especificar: _____Ressonância magnética craniana: Sim Não Aguardando – Se sim, data da realização: __/__/__Resultado: Normal calcificações isencéfalia atrofia cerebral ventriculomegalia suturas calcificadas
 outras, especificar: _____Ultrassom fontanelar: Sim Não Aguardando – Se sim, data da realização: __/__/__Resultado: Normal calcificações isencéfalia atrofia cerebral ventriculomegalia suturas calcificadas
 outras, especificar: _____Ultrassom abdominal: Sim Não Aguardando – Se sim, data da realização: __/__/__Foi encontrada alguma alteração: Sim Não – Se sim, especificar: _____Ecocardiograma: Sim Não Aguardando – Se sim, data da realização: __/__/__Foi encontrada alguma alteração: Sim Não – Se sim, especificar: _____**Outros exames realizados**Fundo do olho: Sim Não – Se sim, data da realização: __/__/__Foi encontrada alguma alteração: Sim Não – Se sim, especificar: _____Teste da orelhinha: Sim Não – Se sim, data da realização: __/__/__Foi encontrada alguma alteração: Sim Não – Se sim, especificar: _____**Entrevista com a mãe****Identificação e dados sociodemográficos**

Nome: _____

Data de nascimento: __/__/__ Idade: ____ anos

Raça/Cor: Branca Preta Amarela Parda Indígena (Etnia: _____) IgnoradoEscolaridade (considerar o maior nível completo): Sem escolaridade Fundamental I Fundamental II
 Médio Superior IgnoradoEstado civil: Solteira Casada Viúva Separada/Divorciada União estável Ignorado

Ocupação: _____

Quantas pessoas moram na sua casa: _____

Qual é a renda familiar mensal: _____ reais

Endereço atual

Estado: _____ Município: _____

Logradouro: _____ Número: _____

Bairro: _____ Telefones: _____

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

Estado: _____ Município: _____

Logradouro: _____ Número: _____

Bairro: _____

Viajou durante a gestação? [] Sim [] Não – Se sim: _____

Data da Ida: ___/___/___ Data da Volta: ___/___/___ País: _____ Estado: ___ Município: _____

Data da Ida: ___/___/___ Data da Volta: ___/___/___ País: _____ Estado: ___ Município: _____

Antecedentes

Há algum grau de parentesco com o seu companheiro? [] Sim [] Não – Se sim, qual: _____

Você possui alguma malformação congênita? [] Sim [] Não – Se sim, qual (is): _____

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

Você fazia uso de algum medicamento de uso contínuo? [] Sim [] Não – Se sim, Especificar: _____

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

[] Diabetes [] Outras doenças metabólicas [] Hipertensão arterial sistêmica [] Cardiopatia crônica [] Doença

renal crônica [] Pneumopatia crônicas [] Hemoglobinopatia [] Câncer [] Doença auto-imune [] Doença

neuroléptica [] Outras, especificar: _____

Teve diagnóstico ou recebeu tratamento para alguma doença sexualmente transmissível? [] Sim [] Não

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

[] Outras, especificar: _____

Histórico obstétrico/ginecológico

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

Quantas vezes você já engravidou (considerar abortos e natimortos)? _____

Quantos filhos nasceram vivos? _____

Quantos filhos nasceram mortos? _____

Já teve algum aborto? [] Sim [] Não – Se sim, quantos: _____

Alguns destes nasceu com alguma malformação congênita? [] Sim [] Não – Se sim, qual (is):

Qual é a data de nascimento do seu último filho? ___/___/___

Durante a gestação

Teve contato com pesticidas? [] Sim [] Não – Se sim, especificar: _____

Teve contato com agrotóxicos? [] Sim [] Não – Se sim, especificar: _____

Teve contato com algum produto químico? [] Sim [] Não – Se sim, especificar: _____

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

Você fez uso de algum destes medicamentos?

Ácido fólico: [] Sim [] Não – Se sim, data que iniciou o tratamento: ___/___/___

Ferro: [] Sim [] Não – Se sim, data que iniciou o tratamento: ___/___/___

Outros: [] Sim [] Não – Se sim, Quais:

Medicamento 1: _____ data que iniciou o tratamento: ___/___/___

Medicamento 2: _____ data que iniciou o tratamento: ___/___/___

Medicamento 3: _____ data que iniciou o tratamento: ___/___/___

Medicamento 4: _____ data que iniciou o tratamento: ___/___/___

Você teve manchas vermelhas no corpo durante a gestação? [] Sim [] Não – Se sim, continuar:

| 1º Trimestre [] | 2º Trimestre [] | 3º Trimestre [] |
|---|---|---|
| Data do início do exantema: ___/___/___ Durou por quantos dias? _____ | Data do início do exantema: ___/___/___ Durou por quantos dias? _____ | Data do início do exantema: ___/___/___ Durou por quantos dias? _____ |
| Iniciou aonde? [] Cabeça/pescoço [] Tronco [] MMSS [] MMII [] Difuso por todo corpo | Iniciou aonde? [] Cabeça/pescoço [] Tronco [] MMSS [] MMII [] Difuso por todo corpo | Iniciou aonde? [] Cabeça/pescoço [] Tronco [] MMSS [] MMII [] Difuso por todo corpo |
| Ela se espalhou? [] Sim [] Não | Ela se espalhou? [] Sim [] Não | Ela se espalhou? [] Sim [] Não |
| Se sim, para onde? [] Cabeça/pescoço [] Tronco [] MMSS [] MMII [] Difuso por todo corpo | Se sim, para onde? [] Cabeça/pescoço [] Tronco [] MMSS [] MMII [] Difuso por todo corpo | Se sim, para onde? [] Cabeça/pescoço [] Tronco [] MMSS [] MMII [] Difuso por todo corpo |
| Teve algum dos seguintes sinais e sintomas? | Teve algum dos seguintes sinais e sintomas? | Teve algum dos seguintes sinais e sintomas? |
| [] Febre - se sim, qual temperatura? _____ | [] Febre - se sim, qual temperatura? _____ | [] Febre - se sim, qual temperatura? _____ |
| [] Prurido | [] Prurido | [] Prurido |
| [] Tosse | [] Tosse | [] Tosse |
| [] Coriza | [] Coriza | [] Coriza |
| [] Cefaleia | [] Cefaleia | [] Cefaleia |
| [] Mialgia | [] Mialgia | [] Mialgia |
| [] Artralgia - se sim, quanto tempo? _____ | [] Artralgia - se sim, quanto tempo? _____ | [] Artralgia - se sim, quanto tempo? _____ |
| [] Linfadenopatia | [] Linfadenopatia | [] Linfadenopatia |
| [] Hiperemia conjuntival | [] Hiperemia conjuntival | [] Hiperemia conjuntival |
| [] Vômitos | [] Vômitos | [] Vômitos |
| [] Dor retroorbital | [] Dor retroorbital | [] Dor retroorbital |
| [] Outros, especificar: _____ | [] Outros, especificar: _____ | [] Outros, especificar: _____ |
| Se teve outros sintomas, | Se teve outros sintomas, | Se teve outros sintomas, |
| o rash surgiu: [] Primeiro [] Logo após [] Dias após os outros sintomas | o rash surgiu: [] Primeiro [] Logo após [] Dias após os outros sintomas | o rash surgiu: [] Primeiro [] Logo após [] Dias após os outros sintomas |
| Teve atendimento médico? [] Sim [] Não | Teve atendimento médico? [] Sim [] Não | Teve atendimento médico? [] Sim [] Não |
| Se sim, qual hipótese diagnóstica? _____ | Se sim, qual hipótese diagnóstica? _____ | Se sim, qual hipótese diagnóstica? _____ |
| Tomou remédio? [] Sim [] Não | Tomou remédio? [] Sim [] Não | Tomou remédio? [] Sim [] Não |
| Se sim, qual? _____ | Se sim, qual? _____ | Se sim, qual? _____ |

Hábitos durante a gestação**Álcool**

Fez uso de bebida alcoólica durante a gestação?

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

Com que frequência você utilizava bebidas alcoólicas por semana?

Uma duas três quatro cinco seis sete ou mais

Quantas doses ou drinks você costumava tomar nesses dias?

Uma duas três ou mais

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

Nunca mensalmente ou menos Mensalmente Semanalmente Diariamente Ignorada

Tabagismo

Em relação ao cigarro, você diria que:

- Nunca fumei
 Fumei no passado, mas na gestação não.
 Fumei de menos que 10 cigarros por dia
 Fumei de 10 a 20 cigarros por dia
 Fumei mais de 20 cigarros por dia
 Não soube responder

Se fumante, há quantos anos fuma diariamente? _____

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

Drogas ilícitas

Agora nos vamos falar sobre o uso de substâncias estimulantes ou calmantes. Alguma vez você usou:

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Unidade de saúde que realizou pré-natal: _____

Município de realização do pré-natal: _____

Número de consultas: 1º trimestre: _____ 2º trimestre: _____ 3º trimestre: _____ Total: _____

Data da primeira consulta: ___/___/_____ Idade gestacional no momento da 1ª consulta: _____ semanas

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

Histórico vacinal

| Imunobiológico | Tomou vacina? | Nº Doses | Data 1ª Dose | Data 2ª Dose | Data 3ª Dose |
|----------------|---|----------|--------------|--------------|--------------|
| Influenza | <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não | | | | |
| dT | <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não | | | | |
| Dtpa | <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não | | | | |
| Hepatite-B | <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não | | | | |
| Triplice viral | <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não | | | | |

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

Infecção do trato urinário

Anemia

Diabetes gestacional

Hipertensão arterial sistêmica gestacional

Pré-eclâmpsia

Placenta prévia

Oligodrâmnio

Polidrâmnio

Insuficiência do colo uterino

Hiperêmese gravídica

Anomalias anatômicas do útero

Deslocamento de placenta

Crescimento intrauterino restrito

Indisura

Outras – Especificar _____

Exames de ultrassonografia

| Data realização | Idade gestacional | Perímetro cefálico (cm) | Microcefalia | Calcificações | Ventriculomegalia | Outros achados |
|-----------------|-------------------|-------------------------|---|---|---|----------------|
| / / | Semanas | | <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não | <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não | <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não | |
| / / | Semanas | | <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não | <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não | <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não | |
| / / | Semanas | | <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não | <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não | <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não | |
| / / | Semanas | | <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não | <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não | <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não | |
| / / | Semanas | | <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não | <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não | <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não | |
| / / | Semanas | | <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não | <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não | <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não | |

Exames realizados

| Exame | 1º trimestre | | | 2º trimestre | | | 3º trimestre | | |
|-------------------|--------------------|----------|--|--------------------|----------|--|--------------------|----------|--|
| | Realizado | Data | Resultado | Realizado | Data | Resultado | Realizado | Data | Resultado |
| Hemoglobina | Sim () Não () | __/__/__ | ____(g/dL) | Sim () Não () | __/__/__ | ____(g/dL) | Sim () Não () | __/__/__ | ____(g/dL) |
| Hematócrito | Sim () Não () | __/__/__ | ____(%) | Sim () Não () | __/__/__ | ____(%) | Sim () Não () | __/__/__ | ____(%) |
| Glicose | Sim () Não () | __/__/__ | ____(mg/dL) | Sim () Não () | __/__/__ | ____(mg/dL) | Sim () Não () | __/__/__ | ____(mg/dL) |
| Anti-HIV | Sim () Não () | __/__/__ | () Reagente () Não reagente () Inconclusivo | Sim () Não () | __/__/__ | () Reagente () Não reagente () Inconclusivo | Sim () Não () | __/__/__ | () Reagente () Não reagente () Inconclusivo |
| Rubéola | Sim () Não () | __/__/__ | () IgM reagente () IgM não reagente () Inconclusivo () IgG reagente () IgG não reagente () Inconclusivo | Sim () Não () | __/__/__ | () IgM reagente () IgM não reagente () Inconclusivo () IgG reagente () IgG não reagente | Sim () Não () | __/__/__ | () IgM reagente () IgM não reagente () Inconclusivo () IgG reagente () IgG não reagente |
| HBsAg | Sim () Não () | __/__/__ | () Reagente () Não reagente () Inconclusivo | Sim () Não () | __/__/__ | () Reagente () Não reagente () Inconclusivo | Sim () Não () | __/__/__ | () Reagente () Não reagente () Inconclusivo |
| Anti-HCV | Sim () Não () | __/__/__ | () Reagente () Não reagente () Inconclusivo | Sim () Não () | __/__/__ | () Reagente () Não reagente () Inconclusivo | Sim () Não () | __/__/__ | () Reagente () Não reagente () Inconclusivo |
| Toxoplasmo- se | Sim () Não () | __/__/__ | () IgM reagente () IgM não reagente () Inconclusivo () IgG reagente () IgG não reagente () Inconclusivo | Sim () Não () | __/__/__ | () IgM reagente () IgM não reagente () Inconclusivo () IgG reagente () IgG não reagente | Sim () Não () | __/__/__ | () IgM reagente () IgM não reagente () Inconclusivo () IgG reagente () IgG não reagente |
| Sífilis (VDRL) | Sim () Não () | __/__/__ | () Reagente () Não reagente () Inconclusivo | Sim () Não () | __/__/__ | () Reagente () Não reagente () Inconclusivo | Sim () Não () | __/__/__ | () Reagente () Não reagente () Inconclusivo |

Exames realizados

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

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

| 1º. Trimestre [] | 2º. Trimestre [] | 3º. Trimestre [] |
|---|---|---|
| <input type="checkbox"/> Toxoplasmose | <input type="checkbox"/> Toxoplasmose | <input type="checkbox"/> Toxoplasmose |
| <input type="checkbox"/> Rubéola | <input type="checkbox"/> Rubéola | <input type="checkbox"/> Rubéola |
| <input type="checkbox"/> Citomegalovírus | <input type="checkbox"/> Citomegalovírus | <input type="checkbox"/> Citomegalovírus |
| <input type="checkbox"/> Sífilis | <input type="checkbox"/> Sífilis | <input type="checkbox"/> Sífilis |
| <input type="checkbox"/> Herpes simples | <input type="checkbox"/> Herpes simples | <input type="checkbox"/> Herpes simples |
| <input type="checkbox"/> Parvovírus | <input type="checkbox"/> Parvovírus | <input type="checkbox"/> Parvovírus |
| <input type="checkbox"/> HIV | <input type="checkbox"/> HIV | <input type="checkbox"/> HIV |
| <input type="checkbox"/> Dengue | <input type="checkbox"/> Dengue | <input type="checkbox"/> Dengue |
| <input type="checkbox"/> Chikungunya | <input type="checkbox"/> Chikungunya | <input type="checkbox"/> Chikungunya |
| <input type="checkbox"/> Zika vírus | <input type="checkbox"/> Zika vírus | <input type="checkbox"/> Zika vírus |
| <input type="checkbox"/> Outras. Especificar: | <input type="checkbox"/> Outras. Especificar: | <input type="checkbox"/> Outras. Especificar: |

Se sífilis reagente:

- 1) Título 1: _____, recebeu tratamento: Sim Não – Se sim, data do início do tratamento: __/__/____, parceiro tratado concomitante: Sim Não
- 2) Título 1: _____, recebeu tratamento: Sim Não – Se sim, data do início do tratamento: __/__/____, parceiro tratado concomitante: Sim Não
- 3) Título 1: _____, recebeu tratamento: Sim Não – Se sim, data do início do tratamento: __/__/____, parceiro tratado concomitante: Sim Não

Encerramento do caso

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

Classificação final: Suspeito provável confirmado descartado inconclusivo

Etiologia provável: infecciosa genética/cromossômica ambiental (fármacos, toxicológicas, radiações ionizantes, outras) inconclusiva. Se infecciosa, qual HD relacionada: _____

Evolução: alta óbito ignorado – Data da evolução: __/__/____

Observações

Dados do investigador

Início da investigação: __/__/____ Nome do investigador: _____

Fim da investigação: __/__/____ Nome do investigador: _____

APÊNDICE G

ARTIGO ACEITO

APÊNDICE H
ARTIGO SUBMETIDO

APÊNDICE H
ARTIGO SUBMETIDO